

Actions paradoxales des glandes génitales¹

par

Kitty PONSE

Professeur à l'Université de Genève.

Avec 25 figures dans le texte.

I. INTRODUCTION

La constitution héréditaire du sexe nous confère une bipotentialité fondamentale latente. Nous avons héréditairement tout ce qu'il faut pour réaliser le sexe mâle ou le sexe femelle, et si, en définitive, nous ne sommes pas des hermaphrodites, cela est dû à une prévalence de l'une des deux chaînes de réactions qui se déroule avec plus d'intensité et plus de rapidité et qui peut inhiber la réaction inverse.

Cette bipotentialité cachée imprime son sceau à toute l'histogenèse sexuelle.

Gonades. — La gonade est formée de deux territoires: Cortex périphérique à potentialités ovariennes et Medulla à potentialités testiculaires (fig. 1).

Ces deux territoires, une fois différenciés, exercent sur le territoire hétérologue une action inhibitrice, d'où son avortement.

Gonoductes. — Plus tard, s'édifie un double système de gonoductes: canaux de Wolff et canaux de Muller, dans chaque sexe, et dont l'un se développera au détriment de l'autre, selon le sexe de l'individu. Chez le mâle, ce sera le système wolffien qui donnera l'épididyme, les canaux déférents et leurs dérivés, les vésicules séminales; chez la femelle, ce sera le système müllérien qui évoluera en

¹ Conférence faite à l'Assemblée annuelle de la Société suisse de Zoologie à Berne, 3 avril 1948.

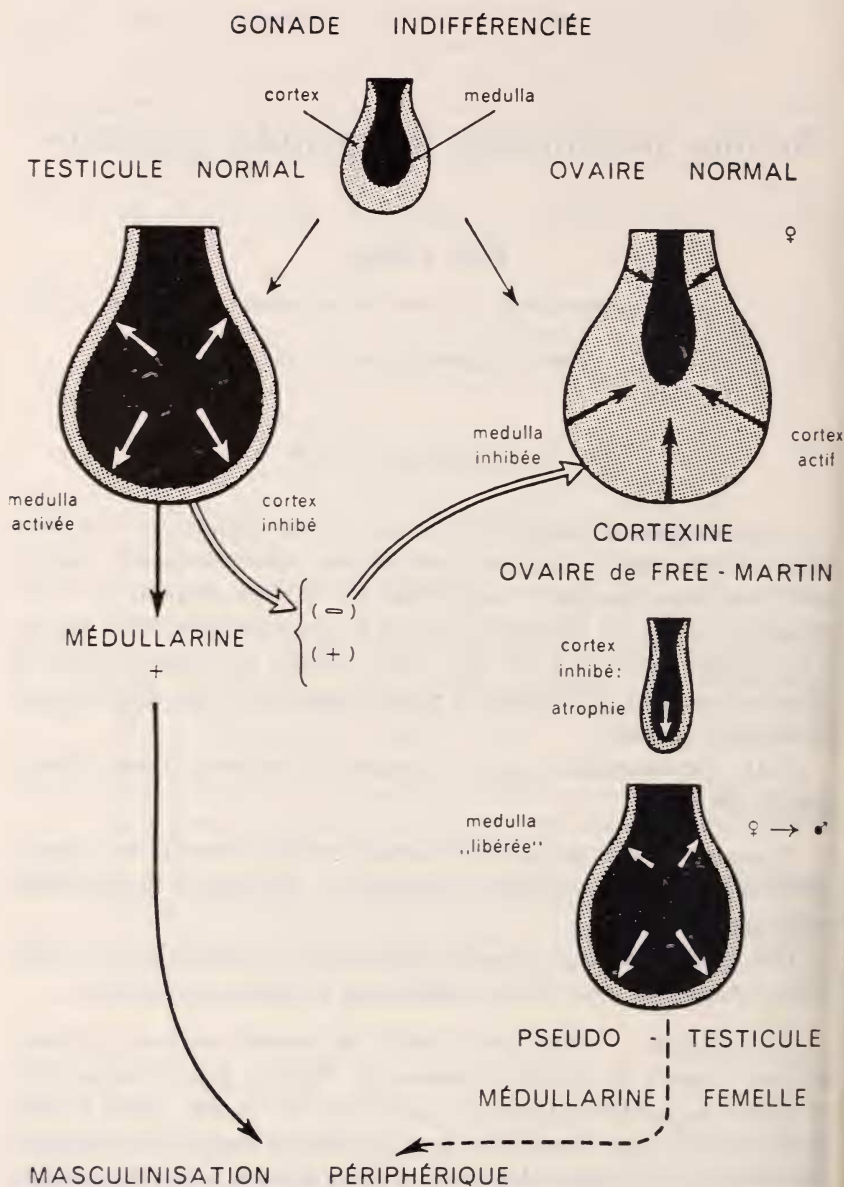


FIG. 1.

Les deux territoires de la gonade et la masculinisation embryonnaire du free-martin.

EVOLUTION DES CANAUX DE WOLFF ET DE MULLER ET DU SINUS URO-GENITAL

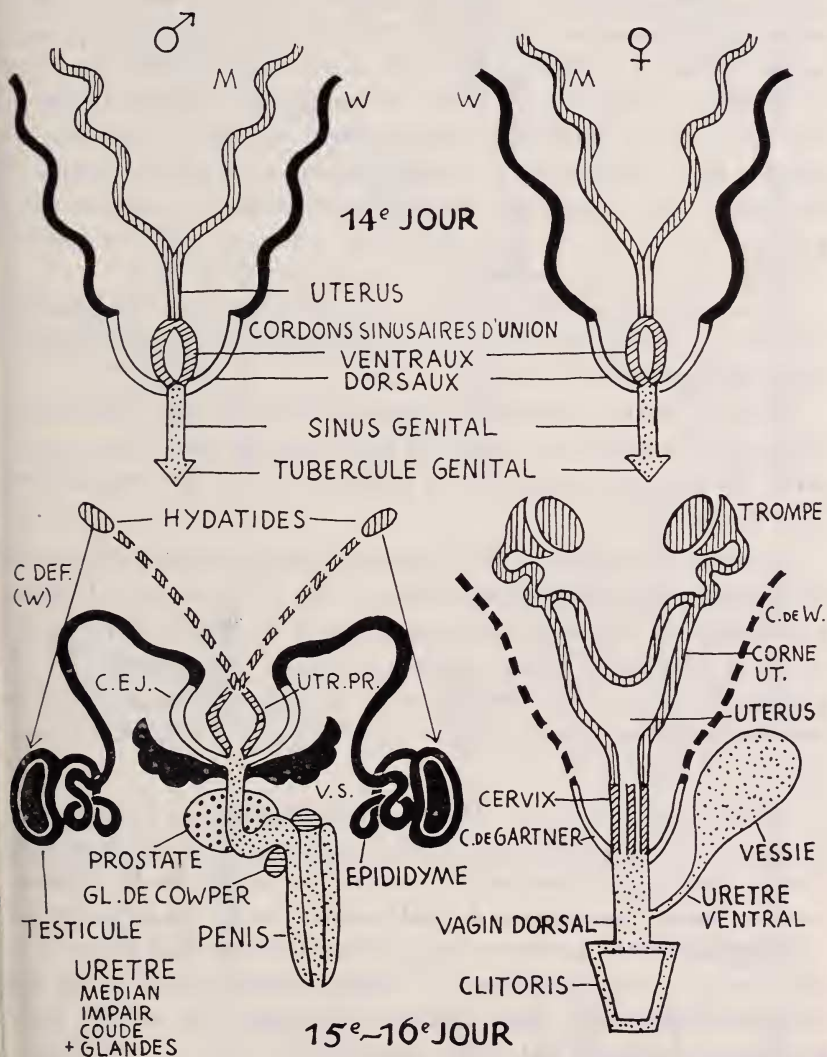


FIG. 2.

Evolution des gonoductes et du sinus uro-génital chez un Rongeur tel que la Souris.

trompes, cornes utérines, utérus, tandis que des reliquats non fonctionnels rappellent, dans chaque sexe, l'évolution bisexuée initiale.

Système uro-génital. — Le territoire terminal du tractus sexuel: le sinus uro-génital et le tubercule génital externe, est constitué par une ébauche unique, bipotente: chez le mâle, ce sinus évoluera en donnant un urètre long, coudé, central, muni de glandes prostatiques et bulbo-urétrales de Cowper, traversant ensuite tout l'axe de l'organe copulateur ou pénis, et fonctionnant comme uro-spermiducte. Chez la femelle, il restera court, rectiligne, dépourvu de glandes bien développées et se dédoublera en un urètre ventral et un vagin dorsal, tandis que le clitoris reste petit, et le méat urinaire plus ou moins ventral, plus ou moins séparé de l'orifice génital (schéma moyen d'un Rongeur tel que la Souris, fig. 2).

A cet appareil génital s'ajoute l'ensemble des caractères sexuels secondaires, morphologiques, physiologiques et psychiques, constituant le dimorphisme sexuel.

Il est de notion courante que la castration le fait disparaître, tandis que la greffe ou l'injection des sécrétions des glandes génitales, les hormones sexuelles, le maintient ou le fait réapparaître chez les castrats.

Hormones sexuelles. — Ces hormones sont des stérols dérivés du cholestérol à squelette tétracyclique A, B, C, D, le cycle D étant penténique. Il existe un ou deux groupes méthyles (CH_3) en 10 et 13, et certains radicaux oxydés aux points névralgiques 3 et 17, parfois 16. Ce sont des corps saturés, ou non saturés, avec une ou plusieurs doubles liaisons dans le cycle A (en 4-5 ou 2, 3, 5), rarement en B (fig. 3 et 4).

Androgènes (fig. 3). — Parmi les androgènes, la testostérone, cétone en 3, ol en 17 avec une double liaison en 4-5, est excrétée dans l'urine sous forme moins active, saturée et oxydée en 17: l'androstérone. Le sel propionate de testostérone en 17 est le *perandren* commercial. Cette hormone fait pousser la crête du Chapon à la dose de 13 γ ou développe la vésicule séminale (50 γ) ou fait apparaître une zone claire supranucléaire dans les cellules de la prostate ventrale du Rat mâle castré (15 γ).

Il existe beaucoup d'autres androgènes dont l'adrénostérone, la déhydroandrostérone et l'androstènediol sont remarquables au point de vue physiologique et extraits de la corticosurrénale ou de l'urine.

PRINCIPAUX OESTROGENES

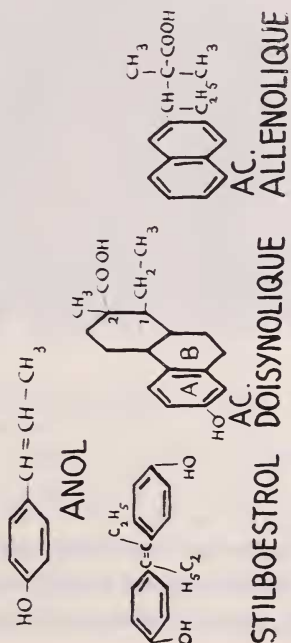
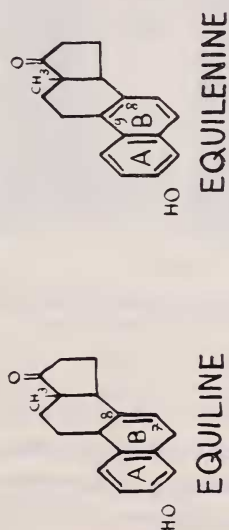
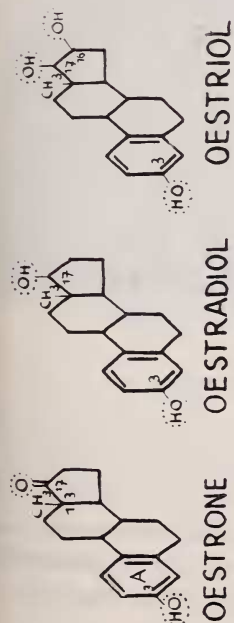


Fig. 4.

Principaux oestrogènes.

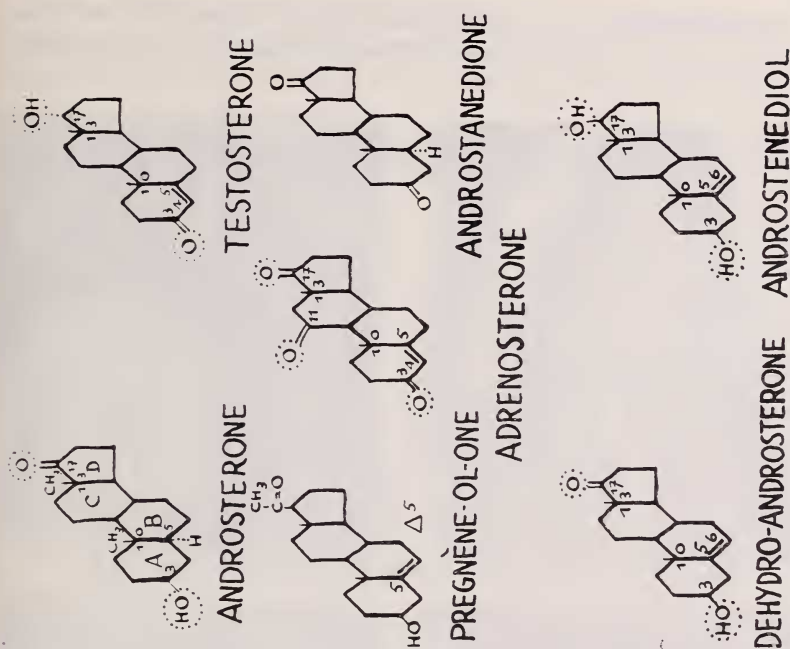


Fig. 3.

 Principaux androgènes.
 Les groupes méthyles CH_3 sont indiqués en 10 et 13 par un simple trait.

Oestrogènes (fig. 4). — L'hormone femelle type est l'œstradiol. Le noyau A est aromatisé (trois doubles liaisons); un seul groupe

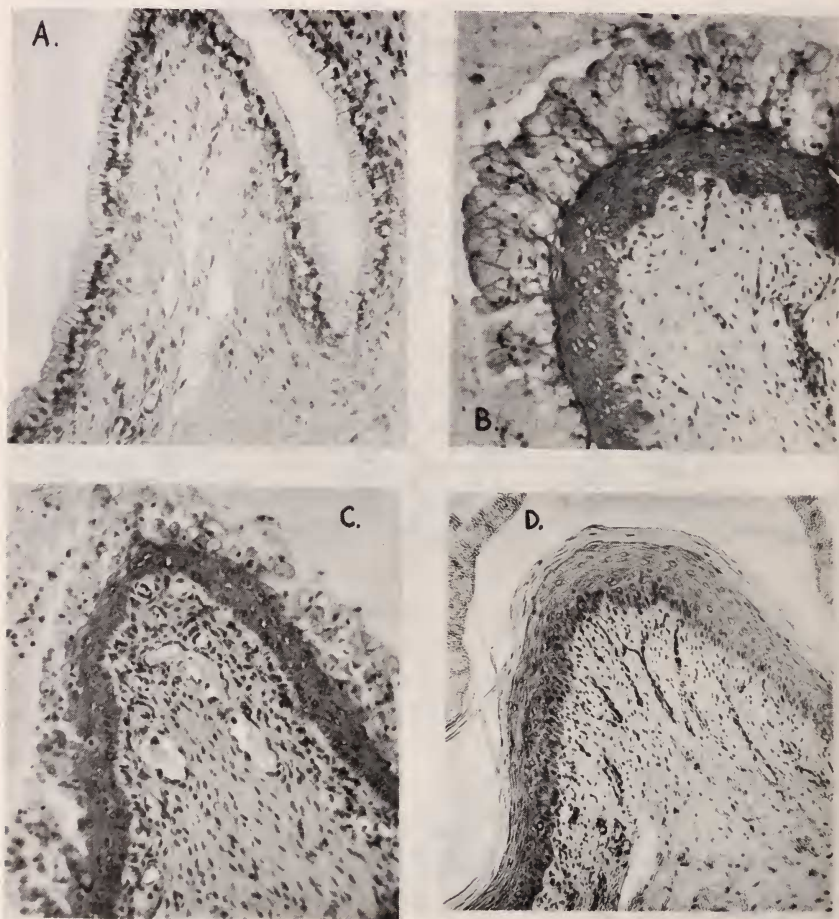


FIG. 5.

Réaction œstrale du vagin de Cobaye (BCD)
et son état de repos (A).

méthyle se trouve en 13; deux oxhydriles en 3 et 17. Elle a été extraite de l'ovaire de truie avec une extrême difficulté, ainsi que sa forme oxydée en 17 l'œstrone, et passe ainsi que sous une forme peu active, l'œstriol (3 hydroxyles en 3, 16, 17), dans l'urine.

Le sel dipropionate d'œstradiol constitue l'*ovocycline P*. Elle déclenche le rut des Souris femelles castrées à la dose de 0,1 γ (1/10.000 mgr) en provoquant la transformation de l'épithélium

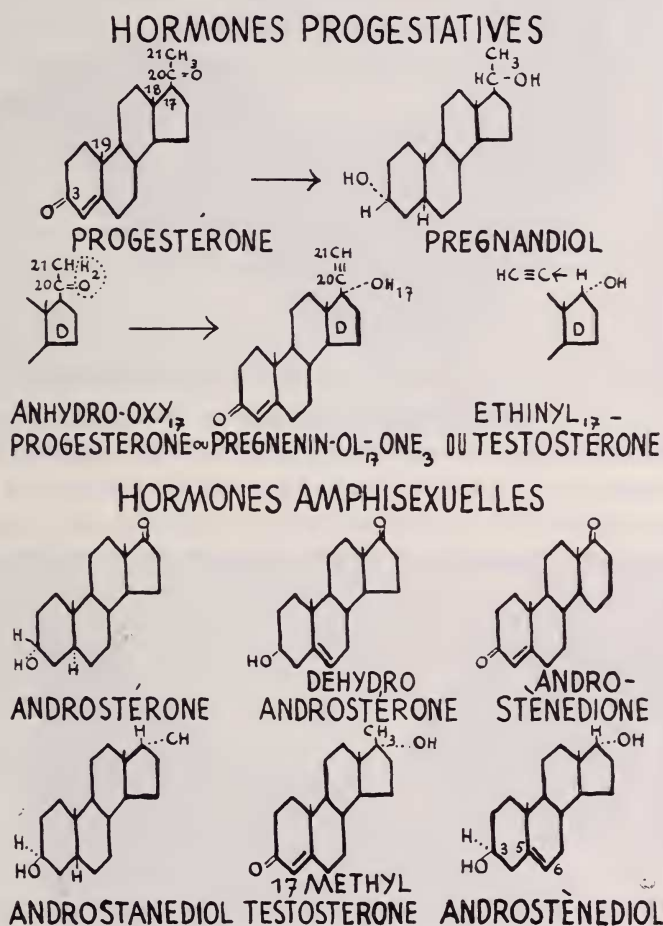


FIG. 6.

Principales hormones progestatives et hormones amphisexuelles.

unistratifié, simple, du vagin, en un édifice complexe, stratifié, kératinisé et muqueux: réaction œstrale (fig. 5).

Hormones progestatives (fig. 6). — La deuxième hormone génitale femelle extraite du corps, la progestérone, diffère passablement des hormones œstrogènes: elle possède 1 méthyle en 10 en plus, mais

n'a qu'une seule double liaison en 4-5; une courte chaîne latérale pregnane est rattachée en 17. Chose curieuse, elle ressemble beaucoup à l'hormone mâle et encore plus à l'hormone vitale de la corticosurrénale: la désoxycorticostérone; le remplacement d'un atome H du groupe méthyle CH_3 en 21 par un oxhydrile OH, transforme l'hormone progestative en hormone vitale ($\text{CO-CH}^2\text{OH}$ en 17).

La progestérone est réduite en pregnandiol inactif dans l'urine; c'est la seule véritable hormone progestative complète: elle permet la nidation de l'œuf fécondé dans le berceau utérin, conditionne la formation du placenta et maintient jusqu'au terme la gestation en synergie avec les œstrogènes (1 mgr actif sur la Lapine).

Parenté et spécificité des hormones. — Le degré de parenté des hormones génitales semble très grand en apparence. Mais il est souvent très difficile de passer *in vitro* de l'une à l'autre: la déméthylation en 10 et l'aromatisation du cycle A est obtenue avec une extrême difficulté. Les œstrogènes ont donc une constitution chimique spéciale, ce qui leur confère une haute spécificité d'action; et cependant, comme nous le verrons, de multiples corps possèdent l'action œstrale sans que le secret de la structure active *in vivo* n'ait été élucidé.

Ainsi, malgré l'apparente parenté, les hormones sexuelles ont une individualité chimique nette, ce qui correspond à leur genèse à partir de cellules différentes.

Genèse des hormones:

Hormone mâle: cellules interstitielles de Leydig du Testicule.

Œstrogènes: cellules théco-interstitielles de l'ovaire.

Progestérone: cellules de la granulosa édifiant le corps jaune ovarien.

Hormones corticales: cellules du cortex surrénalien.

Classiquement, on admet, pour toutes les hormones, une spécificité d'origine, de constitution, d'action.

Elles agissent sur des récepteurs spécifiquement sensibles à leurs actions. Nous verrons que de corrections il faudra apporter à cette conception trop simple.

Modes d'action des hormones. — Ovaire et testicule sécrètent soit des hormones stimulantes, à action positive, soit des chalcones inhibitrices, à action négative: témoin le cas bien connu du démas-

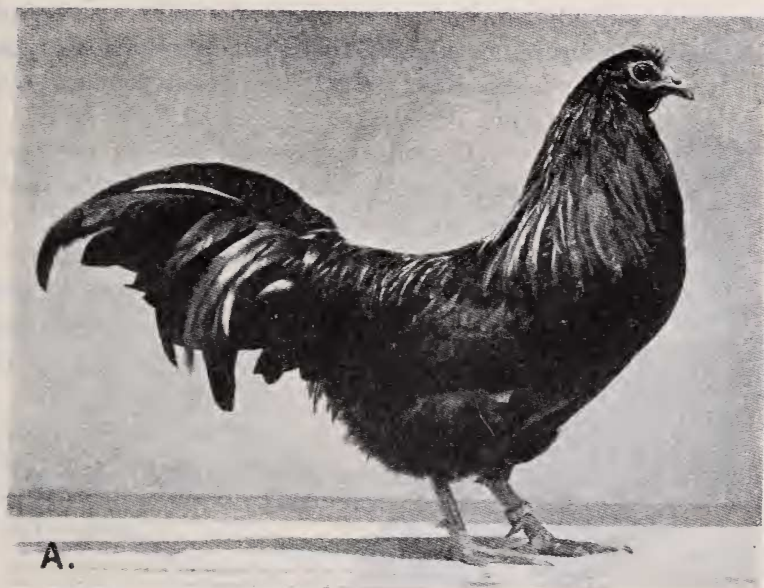


FIG. 7.
Chapon (A) et Chaponne (B).
Type neutre du plumage et des ergots (d'après DOMM).¹

quage d'un magnifique plumage de Chaponne après ovariectomie de la Poule, et, ce que l'on connaît moins, l'allongement remarquable des plumes du Chapon castré depuis trois ans (fig. 7 et 8).

De telles actions inhibitrices ont encore été signalées chez la larve de Triton femelle par DE BEAUMONT: la présence de l'ovaire supprime la crête dorsale, fait régresser la papille cloacale copulatrice, après la méta-

morphose, et empêche la coalescence des canaux collecteurs du rein, en évitant le raccourcissement terminal du canal de Wolff par dégénérescences cellulaires (fig. 10, page 487).

Tout récemment, WOLFF, chez l'embryon de Poulet, et JOST, chez l'embryon de Lapin, sont parvenus à supprimer en grande partie l'oviducte sous l'action d'une greffe testiculaire embryonnaire, ou par l'administration d'une hormone synthétique (fig. 14 p. 493).

L'action doit se faire sentir au cours d'une phase critique sensible, sinon c'est trop tard, et les ébauches sont stabilisées (WOLFF).

Les expériences de mécanique embryonnaire sexuelle ont bien mis en évidence, également, l'action inhibitrice de la médulla sur le cortex des gonades et vice versa. Il se forme des gonades abortives inhibées, puis, secondairement, une activation par la libération du territoire jusqu'alors inhibé (fig. 1).



FIG. 8.

Chapon après 2 ans 8 mois de castration: allongement excessif des plumes en l'absence de testicule (d'après BENOÎT).

C'est par le jeu combiné de ces actions positives et négatives que les hormones sexuelles procèdent au modelage du dimorphisme sexuel, et ceci dès la phase embryonnaire la plus reculée.

II. HISTOGENÈSE SEXUELLE CHEZ L'EMBRYON ET DIMORPHISME SEXUEL PRIMAIRE

Tout le dimorphisme sexuel, primaire et secondaire, semble être hormoniquement conditionné, et ne résulte pas de l'action directe des facteurs génétiques, comme l'affirme MOORE en 1947.

J'ai discuté ailleurs ¹ ce problème; qu'il me suffise de rappeler certains faits.

La masculinisation embryonnaire des free-martins, génisses jumelles à placenta fusionné avec celui d'un cojumeau mâle, celle des parabiontes expérimentaux de Batraciens, soudés côte à côte comme des frères siamois de sexe différent, celle que HUMPHREY obtient en greffant une ébauche présomptive de future gonade dans un hôte de sexe opposé, sont autant de preuves de l'existence de substances embryonnaires sexualisantes, transmissibles par voie humorale.

HUMPHREY, par exemple, greffe une future glande mâle (= ébauche minuscule) d'Amblystome tigré sur embryon d'Axolotl femelle albinos (fig. 9). Le greffon se différencie en testicule, inhibe le développement du cortex ovarien de l'hôte femelle, puis, par activation médullaire secondaire, induit dans cet ovaire la formation de nodules testiculaires actifs ce qui entraîne la masculinisation complète de la femelle. Prélevant après coup le greffon qui a provoqué cette inversion sexuelle, HUMPHREY obtient la transformation de l'ovaire en un testoïde spermatogène, et désormais ce faux mâle pourra féconder une vraie femelle; il engendre avec elle une descendance insolite, composée de trois fois plus de femelles que de mâles:

$$\begin{array}{c} XY \times XY \\ \hline I \\ \hline XX : 2 XY : YY \\ 1 \sigma \quad \underbrace{\quad\quad\quad}_{3 \text{ } \text{♀}} \end{array}$$

¹ Conférence à l'assemblée annuelle de la Société de Physique et d'Histoire naturelle de Genève, 6 novembre 1947.

Cette expérience cruciale montre qu'une petite ébauche embryonnaire génitale a pu opérer une masculinisation intégrale de tout un organisme femelle, malgré sa constitution génétique. Il y a

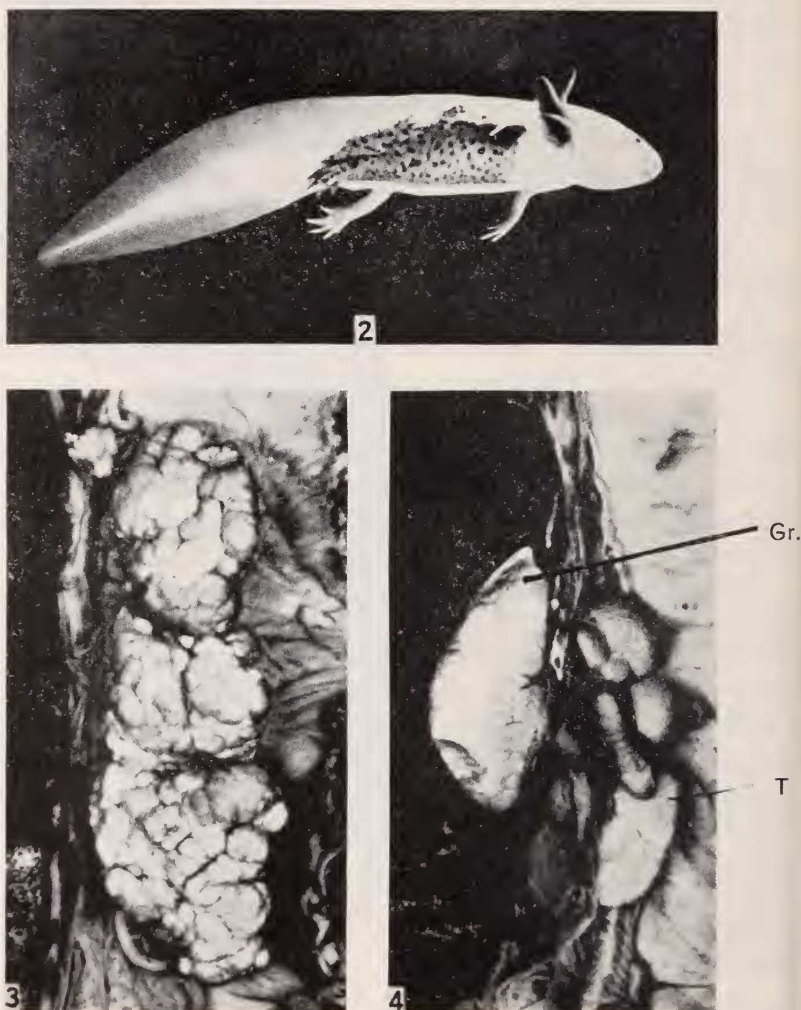


FIG. 9.

Expérience de greffe d'ébauche de gonade d'*Amblystome* tigré sur hôte Axolotl albinos femelle (HUMPHREY 1943). 3: ovotestis induit T, 4^e année; 4: un autre cas avec le testicule inducteur Gr, avant son ablation, à l'âge de 1 an. Gr = greffe; T = testis induit.

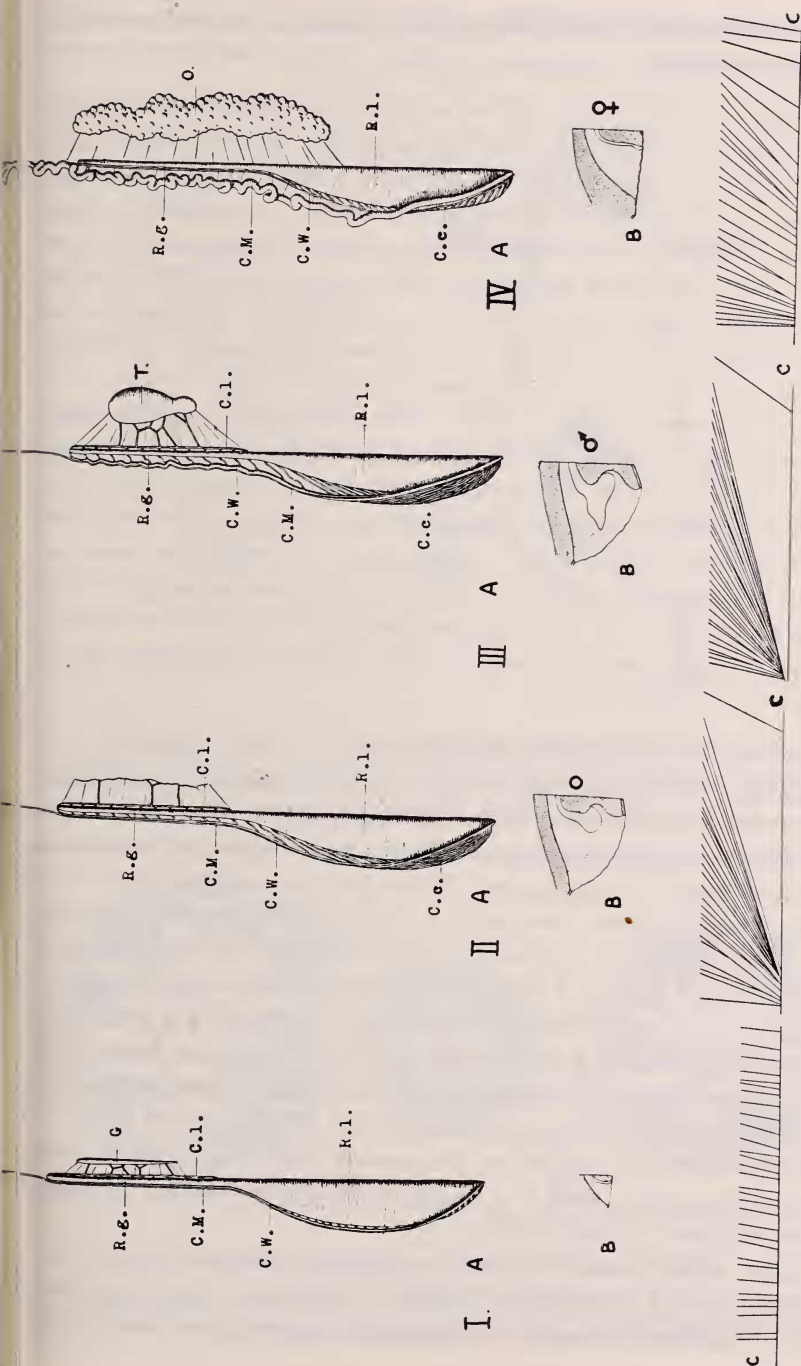


FIG. 10.

La forme neutre asexuée chez le castrat larvaire du Triton (DE BEAUMONT 1933). I, A: larve, sa gonade G, ses canaux collecteurs séparés reliant le rein lombaire (R.L.) au canal de Wolff (CW), B: sa papille cloacale rudimentaire. C: schéma de ses canaux collecteurs débouchant séparément dans le canal de Wolff. — II: castrat larvaire mâle ou femelle adulte (3 ans) avec coalescence des canaux collecteurs du rein. B: sa papille cloacale. C: schéma de la coalescence subtotale des canaux du rein. — III, A: mâle adulte à canaux coalescents, B: sa papille cloacale bien développée. C: coalescence totale des canaux du rein. — IV, A: femelle avec son oviducte (CM) contourné et ses canaux collecteurs non coalescents. B: papille copulatrice fortement inhibée. C: très faible coalescence des canaux collecteurs du rein.

donc bien une action sexualisante dans l'ébauche embryonnaire de la glande génitale.

Castration larvaire. — S'il en est ainsi, sa suppression précoce doit aboutir à la réalisation de la *forme neutre asexuée* postulée par PÉZARD. C'est ce qu'a démontré dès 1933 DE BEAUMONT, dans des expériences de castration larvaire du Triton et qui sont restées trop peu connues. Cet auteur obtient, au bout de trois ans, un type neutre indiscernable à partir des deux sexes, muni d'une petite crête dorsale, d'une papille cloacale moyenne, de trois sortes de glandes cloacales inactives et d'un appareil uro-génital uniforme, à canaux collecteurs du rein coalescents (fig. 10).

Chose curieuse, ce type neutre, très différent du type larvaire et de celui de la femelle adulte, ressemble étrangement, à l'activité près, à celui des mâles. Le testicule ne fait que renforcer et déclencher des sécrétions dans ces dispositifs que le type neutre acquiert en son absence. Celui-ci se « masculinise » en quelque sorte en partie. La présence de l'ovaire empêche la réalisation de cette coalescence des canaux de l'appareil uro-génital larvaire et exerce, de plus, comme nous l'avons vu, des actions inhibitrices sur le cloaque et la crête dorsale.

Castration embryonnaire de l'Opossum. — Des recherches sur l'Opossum paraissaient remettre en question tous les résultats précédemment acquis sur le Triton. MOORE (1943) a réussi le tour de force de castrer de tout jeunes embryons de ce Marsupial, mesurant 4,5 cm. et âgés de vingt jours, c'est-à-dire une semaine après leur arrivée dans la poche marsupiale. La mère étant endormie, MOORE glisse une microtable d'opération sous l'embryon non anesthésié et qui continue à têter la mère, en le fixant au moyen de bandes de leucoplaste sur son support. L'ablation des gonades avec une partie du mésonephros se fait par deux laparatomies dorso-latérales et les plaies sont recousues et collodionnées. Malgré une mortalité élevée, trente opérés survivent de 50 à 140 jours (fig. 11).

Au moment de l'opération les gonades sont déjà différenciées dans les deux sexes, mais il y a encore un double système de gonoductes wolffiens et müllériens.

Or la différenciation sexuelle se poursuit tranquillement chez ces castrats des deux sexes en l'absence de gonades. Tractus génital, prostate et pénis du mâle se différencient et grossissent tandis que

régresse son système müllérien (fig. 12). Chez les femelles, trompes, cornes utérines, canaux vaginaux latéraux et sinus urogénital

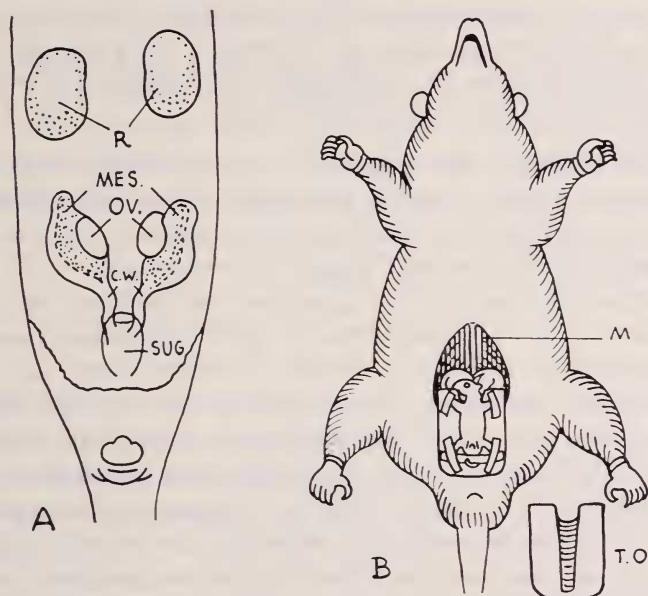


FIG. 11.

Castration embryonnaire de l'Opossum dans la poche marsupiale.
A gauche: l'appareil urogénital de l'embryon à l'âge de 20 jours; à droite: microtable d'opération (T.O.) et petit embryon fixé sur la table dans le marsupium (M) (d'après MOORE 1947).

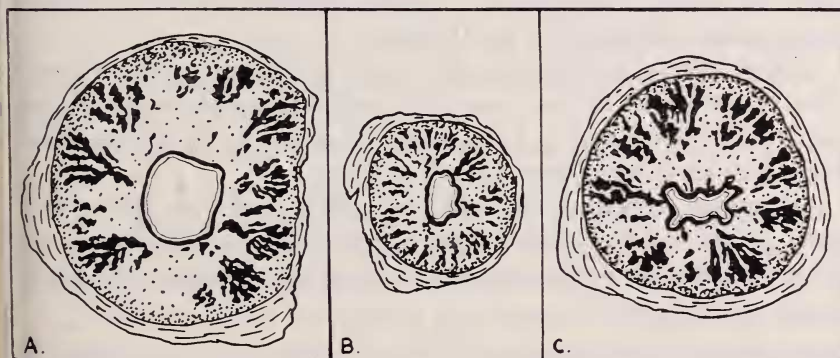


FIG. 12.

Schéma de coupes de prostates de trois embryons d'Opossum frères, autopsiés à l'âge de 102 jours.

B: de témoin non opéré; A et C: de castrats opérés à l'âge de 30 jours (d'après MOORE). Développement normal en l'absence de testicule.

évoluent tandis que disparaissent les canaux de Wolff. Cette histogénèse sexuelle paraît donc entièrement autonome, comme c'est le cas chez les Insectes castrés. Elle se poursuit jusqu'au centième jour, date de l'entrée en action de l'hypophyse, ce grand régulateur endocrinien. Désormais les castrats présentent un retard d'évolution par rapport aux frères et aux sœurs témoins.

Sensibilité précoce des récepteurs. — Les récepteurs sont cependant très précocement sensibles aux hormones génitales, artificiellement introduites (MOORE, BURNS); par conséquent s'il y en avait chez l'embryon, ils devraient réagir à la castration.

D'ailleurs, affirme MOORE, l'hypophyse ne fonctionne qu'à partir du centième jour, et des injections de gonadostimulines (sérum de jument gravide) n'agissent qu'à partir de cette époque sur l'Opossum. Ceci n'est pas exact, puisque RUBIN, élève de MOORE, note une très nette stimulation des glandes de Cowper des embryons mâles dès le dix-septième jour sous l'action des injections; le testicule est donc déjà capable de réagir aux gonadostimulines dès cette époque cruciale. Si la castration n'altère pas l'évolution des glandes de Cowper jusqu'au centième jour, on peut se demander, comme pour les autres récepteurs, s'il n'y a pas un autre facteur androgène extra-gonadique qui entre en jeu: nous y reviendrons.

Conclusions. — MOORE conclut que les hormones génitales n'exercent aucune influence sur l'histogénèse sexuelle primaire. Ce sont les facteurs génétiques, chromosomiques, qui interviennent directement, comme chez les Insectes.

Ainsi MOORE, le champion de l'action morphogène des hormones chez l'adulte, s'est incliné devant les résultats négatifs de ses propres expériences et est revenu à la conception ancienne du déterminisme génétique du dimorphisme sexuel primaire.

Comment concilier ceci avec les résultats de DE BEAUMONT, avec le cas du free-martin, des parabiontes de Batraciens, des greffes d'ébauches embryonnaires de HUMPHREY ? JOST nous donne la clef du mystère ¹.

¹ Je saisis cette occasion pour exprimer mon admiration pour la magnifique œuvre que les savants de France ont su édifier au cours des dures années de la guerre. Ces recherches ont jeté une vive lumière sur l'histogénèse et l'endocrinologie sexuelles. Citons les travaux de RAYNAUD, de GALLIEN, de JOLLY, de TUCHMANN-DUPLESSIS, mais surtout ceux de l'école de Strasbourg, de cette admirable école de BOUIN et d'ANCEL: ceux de Robert COURRIER, de Jacques

Expériences de castration embryonnaire du Lapin (Jost 1946-1948).

Etendant les expériences de DE BEAUMONT aux Mammifères, Jost castré des embryons de Lapin *in utero* entre le dix-neuvième et le vingt-troisième jour de la gestation (de trente-deux jours) par une technique encore plus subtile que celle de MOORE, puisqu'il s'agit d'une césarienne, et qu'il doit éviter l'avortement malgré le traumatisme utérin. Un ou plusieurs petits embryons de 2 cm $\frac{1}{2}$ sont opérés par portée, après avoir ouvert la mère, son utérus et l'amnios foetal. 66 embryons survivent sur 117 opérés.

Au dix-neuvième jour, les gonades sont déjà différenciées, mais les gonoductes n'ont pas encore atteint le sinus et la prostate n'est pas encore apparue. Le fait fondamental mis en lumière par Jost c'est la nécessité d'opérer à un stade critique de détermination des ébauches, phase au cours de laquelle la castration et l'hypophysectomie (par décapitation simple des embryons) ont un effet des plus nets sur la différenciation sexuelle primaire. Après le vingt-troisième jour, la castration n'a plus aucun effet si ce n'est un simple ralentissement de l'évolution, exactement comme dans les expériences de MOORE: gonades, gonoductes, glandes annexes (fig. 13, F) se développent conformément au sexe, tandis que les conduits hétérologues régressent. Les ébauches sont désormais « stabilisées » (WOLFF, BURNS).

Entre le vingtième et le vingt-deuxième jour, la castration a un effet d'autant plus net qu'elle est plus précoce, mais pour atteindre l'effet total, il faut agir dès le dix-neuvième jour; non seulement il n'y aura plus évolution du tractus mâle, mais tout le système wolffien régresse, disparaît et la prostate fera complètement défaut comme chez les femelles (fig. 13 A).

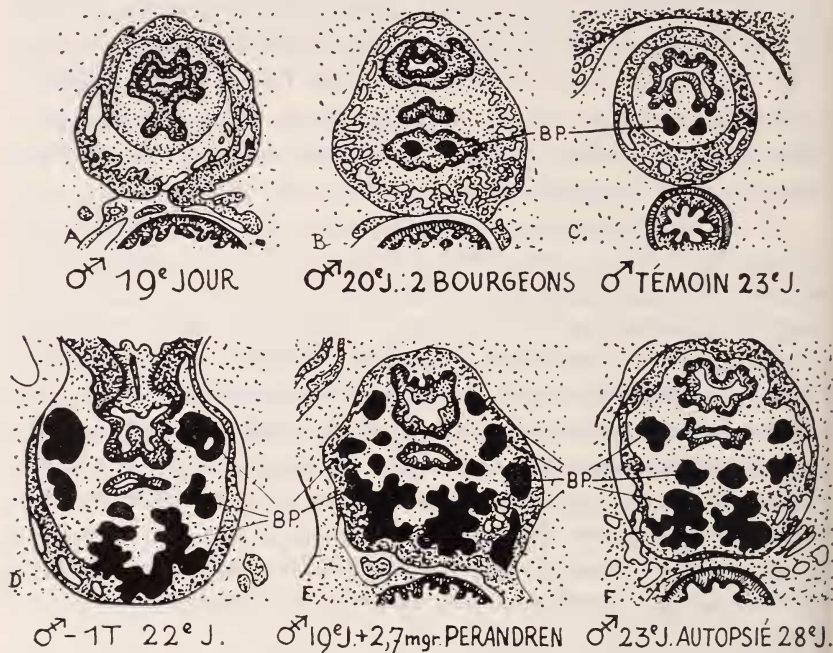
L'effet est moins net chez les embryons femelles castrés, et Jost estime qu'il faudra encore opérer plus précocement, si possible.

La castration unilatérale ou la greffe testiculaire embryonnaire ou encore l'implantation d'un cristal d'androgène, par contre, permet une différenciation mâle normale (fig. 13, D et E).

Le testicule greffé sur femelle fait régresser en partie son canal de Muller et les androgènes en cristaux en sont aussi partiellement capables (fig. 14).

BENOÎT, de KLEIN, de WOLFF, ici présent. Mais c'est au plus jeune de cette phalange, Albert JOST, que va ma reconnaissance parce qu'il a réintégré le déterminisme de la différenciation sexuelle primaire dans un cadre normal.

CASTRATION EMBRYONNAIRE DU LAPIN IN UTERO
A. JOST 1947-48
PROSTATES



TUBERCULES GÉNITAUX

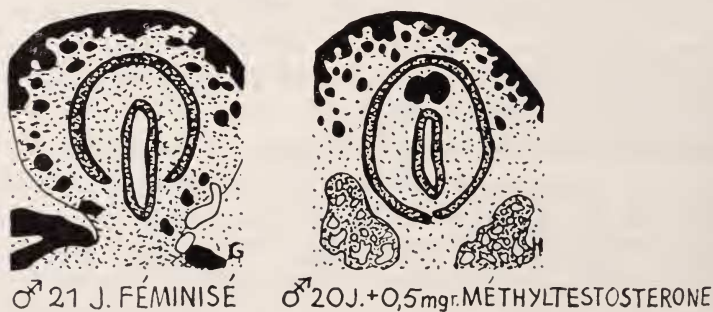
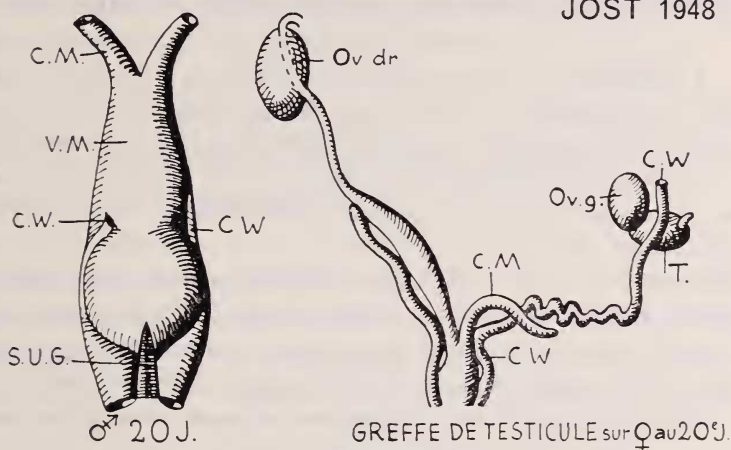


FIG. 13.

Castration embryonnaire de l'embryon de Lapin *in utero* (d'après Jost). Schéma des bourgeons prostatiques (BP) bourgeonnés ou non par le sinus. Leur absence chez le castrat du 19^e jour (A), leur développement complet chez un castrat du 23^e jour (F), chez l'animal castré unilatéralement (D) ou ayant reçu une implantation d'hormone mâle en même temps que la castration (E).

CASTRATION DE L'EMBRYON DE LAPIN

JOST 1948



TESTICULE ♂ 20 J.

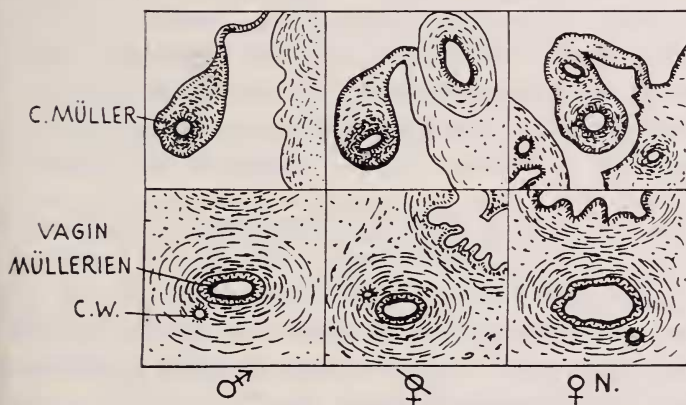


FIG. 14.

Appareils génitaux d'embryons mâles de Lapin castrés au 20^e jour
(d'après Jost 1948).

Féminisation paradoxale avec développement des canaux de Müller et du vagin müllérien, et régression des canaux de Wolff. Régression asymétrique des canaux de Muller chez une femelle à greffe testiculaire (T) et état du testicule normal d'un embryon mâle à l'âge de 20 jours: tissu interstitiel actif (TI).

Après le vingt-troisième jour, la greffe ne parvient plus à stabiliser le système wolffien ni à inhiber le système müllérien.

Conclusion. — On peut donc conclure que le testicule embryonnaire, et peut-être l'ovaire, sont responsables de la différenciation sexuelle à une phase critique de détermination des ébauches.

Si MOORE n'a pas observé ce fait, c'est qu'il a opéré trop tardivement, après le stade critique probablement. L'apparition des gonoductes, leur première différenciation, la formation de la prostate ont lieu entre le dixième et le dix-septième jour chez l'Opossum et la castration n'a été effectuée que le vingtième jour. En ce qui concerne le Lapin, par contre, JOST a opéré au moment précis de la phase critique de détermination de ces ébauches.

Mais JOST a obtenu, de plus, un nouveau et singulier résultat :

Féminisation paradoxale.

Non seulement ses embryons mâles subissent la régression de tout leur tractus génital, mais encore ils présentent la persistance et le développement du système müllérien qui se différencie en trompes, cornes utérines, utérus, suivi d'un canal uréthro-vaginal et d'un tubercule de type hypospade inhibé, femelle (fig. 14 et 13).

Cette féminisation paradoxale par simple castration embryonnaire, est-elle la simple résultante d'une *autodifférenciation* du système müllérien non inhibé après suppression du testicule, ce qui concorderait avec la faible action de la castration femelle observée jusqu'ici ?

Pourquoi le système wolffien ne se développe-t-il pas chez l'embryon femelle castré ? L'intervention a-t-elle été trop tardive ?

Y a-t-il des potentialités différentes des deux séries de gonoductes avec autodifférenciation seulement du système müllérien, lorsqu'il n'est pas inhibé ? Que donnerait la greffe ovarienne sur mâle castré ? Autant de questions qui restent à résoudre.

C'est ici le lieu de faire quelques rapprochements :

La féminisation paradoxale de l'embryon mâle castré de Lapin, et la masculinisation partielle du castrat larvaire du Triton me paraissent devoir relever d'un mécanisme commun.

N'existe-t-il pas dans l'organisme une autre source d'hormones génitales qui pourrait intervenir dans l'histogénèse sexuelle ?

Cette suggestion, que j'ai communiquée à Jost, ne paraît pas le satisfaire et elle n'est du reste pas encore prouvée. Cependant je pense qu'elle mérite un examen approfondi.

III. ROLE DE LA CORTICOSURRÉNALE DANS L'HISTOGENÈSE SEXUELLE

Depuis les travaux de HOWARD, de DEANESLEY, etc., on connaît l'existence d'une zone X périmédullaire, facilement et intensément colorable par certaines méthodes, dans la surrénale des Souris et des Rats. Formée le dix-septième jour, elle régresse chez les mâles le quarantième jour, chez les femelles au cours des gestations successives. Elle persiste chez les castrats juvéniles (fig. 15).

PRICE, dans le laboratoire de MOORE, observe la différenciation précoce complète de la prostate des jeunes Rats entre le dix-septième et le vingtième jour avec formation de la zone claire caractéristique, soixante jours avant la puberté testiculaire (1936).

Or, la castration des rats juvéniles permet la poursuite de l'histogenèse de la prostate et des vésicules séminales jusqu'au quarantième jour, après quoi il y a régression de ces caractères sexuels (PRICE, HOWARD).

Pratiquée après cette époque, la castration provoque la régression immédiate de la prostate, comme chez l'adulte.

Greffant des récepteurs mâles (vésicules séminales, prostate) sur hôtes d'âges différents castrés ou non, PRICE explore « l'état sexuel » de ses sujets et met ainsi en évidence un pouvoir androgène très net chez les castrats (1941). Il était dès lors logique de penser à une fonction andromimétique de la zone X surrénalienne.

BURRILL et GREENE (1939) en apportèrent la preuve en réussissant la double opération de la castration et de la surrénalectomie, pratiquée à l'âge de seize jours: aussitôt, toute l'histogenèse sexuelle s'arrête net.

DAVIDSON et MOON, dès 1936, par contre, l'accélérent en injectant des extraits hypophysaires corticotropes à des castrats pourvus de leurs surrénales.

La vicariance des testicules par la surrénale était ainsi prouvée.

Chez l'Homme, les Singes anthropoïdes et le Porc, une zone X

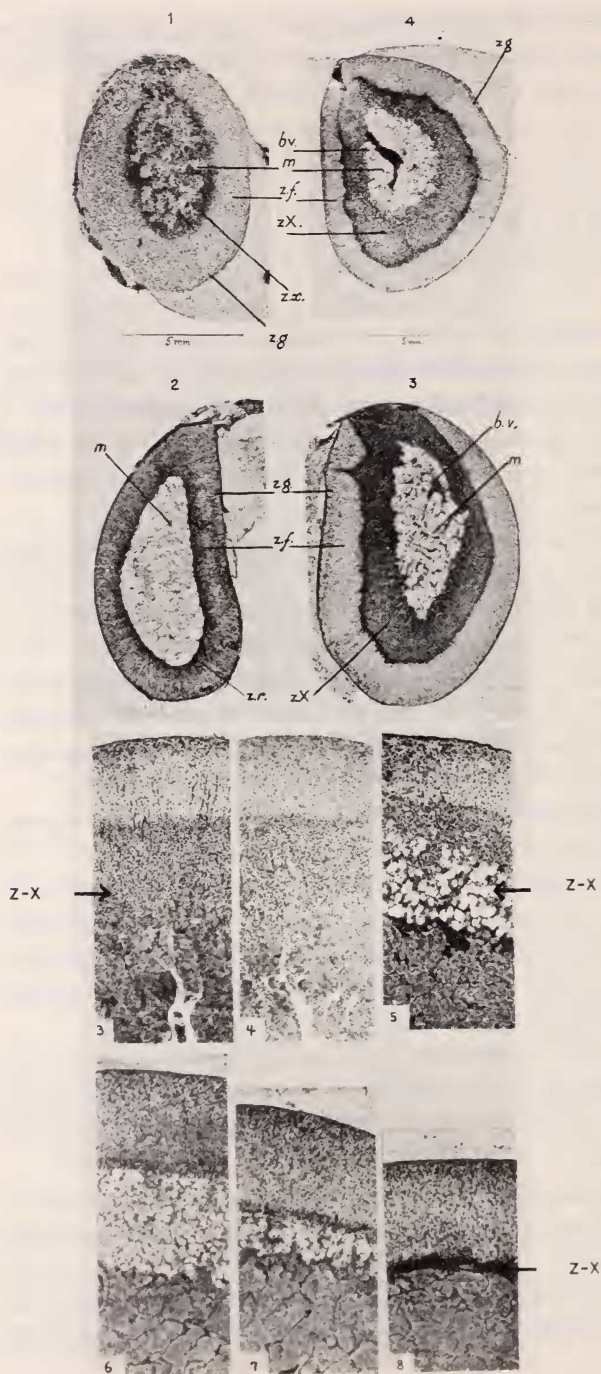


FIG. 15.

Fonction androminémetique de la zone X (zx) périnéculaire
de la corticosurrénale de la Souris (d'après DEANESLEY et HOWARD).

m = médulla; zf = fasciculée; zg = glomérulée; bv = vaisseau sanguin. En haut: 1. Mâle de 19 jours; zone *x* en voie de formation. 2. Mâle de 12 semaines; zone *x* disparue. 3. Femelle vierge; forte zone *x*. 4. Mâle castré; persistance de la zone *x*. En bas: zone *x* en pleine activité, formée de petites cellules sombres, au-dessus de la médulla. 5 à 7. Sa dégradation par vacuolisation. 8. Son remplacement par une capsule fibreuse à maturité sexuelle (37^e jour).

foétale existe dès le sixième mois et ne régresse qu'après la naissance.

En pathologie, on connaît bien le cas de virilisme tumoral où des tumeurs de la corticosurrénale entraînent chez des fillettes ou des femmes ménopausiques le développement d'un organe péniforme, l'hirsutisme, la baisse de la voix. Les mêmes tumeurs provoquent la puberté isosexuelle précoce des garçonnets. On connaît également chez les hommes des tumeurs corticales féminisantes (gynécomastie).

Dans tous les cas, l'excrétion des dix-sept céto-stéroïdes androgènes est exagérée dans l'urine et disparaît après ablation de la tumeur et régression du virilisme.

Les cas extrêmes de LUKENS-PALMER (1940) sont dus à des tumeurs fœtales qui peuvent aboutir à un pseudohermaphroditisme très poussé, en l'absence de testicules, et en présence d'ovaires normaux. Ces derniers sont accompagnés de trompes et d'un utérus, tandis que l'urètre, la prostate, le pénis (hypospade), la pilosité, la taille, la carrure, la voix se sont entièrement masculinisés.

Dans tous ces cas, mais aussi dans l'urine de sujets normaux, on a décelé des androgènes en excès ou en petites quantités, et aussi des œstrogènes :

Adrénostérone, transdéhydroandrostérone, autres androgènes saturés moins actifs — androstènediol — œstrone — progestérone (fig. 3, 4 et 5).

L'urine des castrats reste androgène dans les deux sexes : eunuques, chevaux hongres, bœufs, zèbres, génisses castrées.

Les chimistes ont isolé des androgènes de la corticosurrénale.

La glande surrénale, même normale, est donc un réservoir d'hormones sexuelles.

Cette action andro- et gynomimétique de la surrénale, variable selon les espèces et l'époque de la vie, est particulièrement accusée au cours de la vie foétale des Primates et postnatale chez les Rongeurs, étudiés à ce point de vue.

Le développement pourra donc être influencé par des hormones de constitution analogue ou voisine de celle des hormones génitales, originaires de la corticosurrénale.

Ne pourrait-on pas, dès lors, penser à une intervention de celles-ci dans l'histogenèse des castrats embryonnaires ? La féminisation et la masculinisation paradoxale des embryons de Lapin et de

Triton gonadectomisés, ne relèverait-elle pas d'un mécanisme de cet ordre ? La surrénale fœtale serait-elle androgène chez le Triton, gynogène chez l'embryon de Lapin ? L'avenir nous l'apprendra. La contre-épreuve de la surrénalectomie embryonnaire s'impose. Cette expérience, tentée jusqu'ici seulement chez le Rat par WELLS (1946), a été pratiquée trop tardivement et les résultats sont trop partiels.

A mon avis, toute l'histogenèse et la physiologie sexuelle devra être remise sur le chantier en tenant compte de la double expérimentation de base: castration + surrénalectomie, complétée encore par l'hypophysectomie.

Chez l'adulte, on commence à en connaître les effets en ce qui concerne le développement mammaire et l'évolution des glandes préputiales, prostatiques et salivaires chez les Rongeurs et chez le Triton: ces glandes ne régressent complètement qu'après la double ou la triple intervention.

Nous pouvons admettre, jusqu'à nouvel avis, que l'histogenèse génitale ainsi que le maintien du dimorphisme sexuel complet résulte de l'action d'hormones sexuelles, sécrétées simultanément ou successivement par les gonades et par la corticosurrénale, sous contrôle hypophysaire, et ceci par une synergie harmonieuse des trois glandes complémentaires.

Nous pouvons, et nous devons désormais tenir compte de la triade endocrinienne: gonades-surrénale-hypophyse, dans l'interprétation des actions paradoxales.

IV. ACTIONS PARADOXALES DES GONADES ADULTES

A. FÉMINISATION PAR LE TESTICULE.

1. La *Poule ovariectomisée à gauche* se transforme en faux coq: la gonade droite minuscule et abortive, territoire médullaire, libéré de l'inhibition corticale après ablation de l'unique ovaire gauche, se développe en un testroïde, ce qui masculinise l'animal.

Mais, au bout de deux à quatre ans, cette Poule, après les phases initiales de castrat, puis de faux mâle (fig. 16 A), se reféminise après coup (BENOÎT, DOMM, etc.): il y a retour au plumage inhibé femelle et développement des oviductes: phase hermaphrodite (fig. 16 B).

C. i. ♀

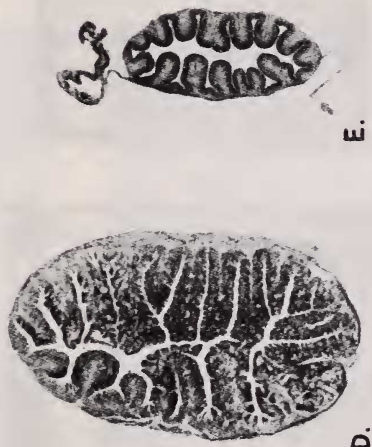
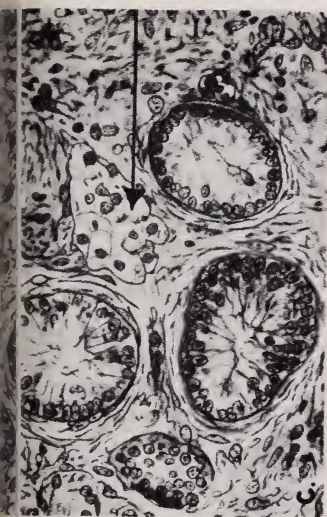


FIG. 16.

Masculinisation, puis retour au type femelle du plumage et de l'oviducte, chez la Poule ovariectomisée à gauche.

A: phase mâle; B: phase hermaphrodite; C: testicule gauche à flot de cellules claires (flèche) et canalicules séminifères régénérés à la place de l'ovaire enlevé; D: oviducte hypertrophié en sécrétion; E: oviducte régressé pendant la première phase de castration (d'après DOMM et BENOÎT).

Ceci est dû, comme BENOÎT l'a montré, à l'existence de régénérats à la place de l'ovaire gauche enlevé, régénérats qui ont le type testiculaire, mais à cellules endocrines d'origine corticale, femelle (fig. 16 C). Leur ablation, ou leur inexistence, supprime cette féminisation secondaire.

Ainsi, une glande, d'origine ovarienne, mais d'aspect testiculaire, peut fonctionner dans le sens endocrinien femelle.

II. Des cas nombreux de *pseudohermaphrodites paradoxaux* ont été signalés chez la femme: les sujets sont normaux mais ont des ovaires remplacés par des testicules d'aspect cryptorchide (CHAPPLE, 1937, etc.). On connaît des cas semblables chez des Pores, Chèvres et une Musaraigne.

Il est probable qu'à l'état embryonnaire ces sujets ont eu un ovaire au moment de la phase critique de stabilisation des ébauches, puis un ovotestis qui s'est progressivement et tardivement transformé en testoïde.

III. Certaines tumeurs du testicule (*séminomes*) exercent une action féminisante se traduisant par la gynécomastie, mais on sait que les androgènes purs agissent aussi sur l'appareil mammaire.

IV. Dans certaines espèces, le *testicule greffé* agit sur l'oviducte des Poules, des Lézards, des Tritons (DE BEAUMONT, ADAMS, etc.).

V. Sur *embryons* de Poissons, Urodèles, Reptiles, Oiseaux, on obtient facilement le même effet paradoxal de l'hormone mâle injectée sur l'oviducte femelle. Le cas de l'Opossum sur lequel nous reviendrons en est une illustration extrême.

VI. Enfin on a extrait du testicule normal, des quantités variables mais appréciables d'œstrogènes non chimiquement définis.

1	U. R.	par	16 gr	Testicule	de	Porc
1	»	»	32 gr	»	d'	étalon
1	»	»	65 gr	»	de	Taureau

Le testicule de Porc est particulièrement féminisant; n'oublions pas que l'urine des castrats de ces espèces l'est aussi: la majeure partie de son activité œstrogène vient de la surrénale, non du testicule.

Conclusions. — L'action féminisante du testicule normal n'a été mise en évidence que par l'extraction de substances œstrogènes impures dans certaines espèces seulement, en en quantités variables.

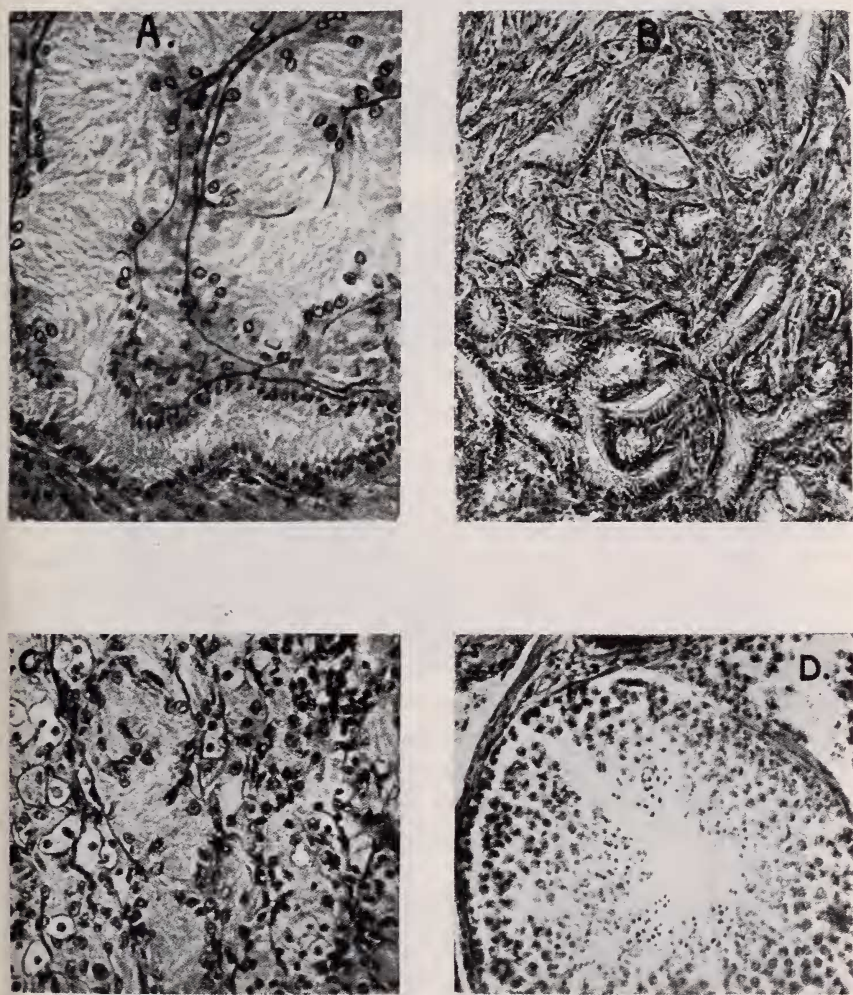


FIG. 17.

Testoïde droit chez la Poule masculinisée par ovariectomie gauche;
activation de la gonade droite, territoire médullaire (d'après PADOA).

A: canalicules séminifères de type sertolinien; B: canalicules de type embryonnaire ou sertolinien; C: genèse de cellules claires (c. i. ♀); D: canalicule spermatogène (rare).

Ce pouvoir existe dans les testoïdes d'origine ovarienne, dans les tumeurs et greffes testiculaires, dans les testicules séniles: donc dans des conditions anormales, pathologiques.

B. L'OVAIRE SÉCRÈTE-T-IL DES ANDROGÈNES ?

La masculinisation paradoxale par les ovaires est un phénomène fréquent, mais, chose curieuse, on n'a pas extrait de l'ovaire normal des androgènes, et l'œstrone et l'œstradiol ne sont pas masculinisants à doses fortes sur la crête des Chapons.

I. Les *testoïdes* d'origine ovarienne médullaire sécrètent incontestablement des androgènes qui masculinisent les femelles.

Gonade droite activée de la Poule (fig. 17); testoïdes de Free-martin de Mammifères ou de parabiontes de Batraciens; gonades femelles embryonnaires masculinisées par greffes d'ébauches testiculaires ou par injections d'hormones androgènes de synthèse dans toute la série des Vertébrés, des Poissons aux Oiseaux inclus.

II. Toutes les fois que l'on trouble, chez la femelle adulte, l'équilibre hypophyse-ovaire-surrénale, on provoque une *dysfonction ovarienne accompagnée de virilisme*.

Ce phénomène a été particulièrement étudié dans notre laboratoire depuis que j'ai découvert, en 1932, la masculinisation de Cobayes femelles adultes par des traitements gonadotropes. L'école viennoise (STEINACH), chilienne (LIPSCHÜTZ), anglaise (PARKES, HILL, DEANESLEY) et américaine (PAPANICOLAOU, BRADBURY) ont confirmé ces faits le plus souvent en ignorant nos recherches.

Dans ces cas, on observe chez les femelles adultes la transformation du clitoris en un organe péniforme muni de crochets et d'odontoides caractéristiques, ainsi que l'apparition d'instincts mâles.

Les ovaires sont alors kystiques ou lutéinisés, mais, contrairement à ce que STEINACH a prétendu, c'est l'état de *pseudolutéinisation thécointerstitielle* qui est caractéristique. Les vrais corps jaunes sont inactifs au point de vue androgène, de même que la progestérone cristallisée pure¹ (COURRIER). Les extraits de corps jaune préparés par STEINACH étaient certainement impurs et masculinisants.

¹ Sauf à très fortes doses.

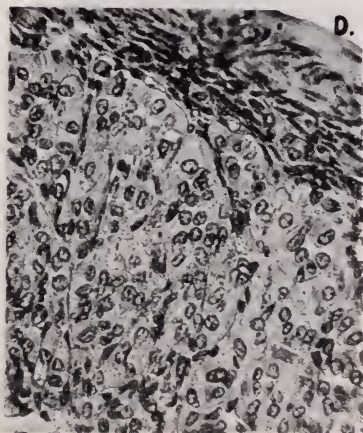
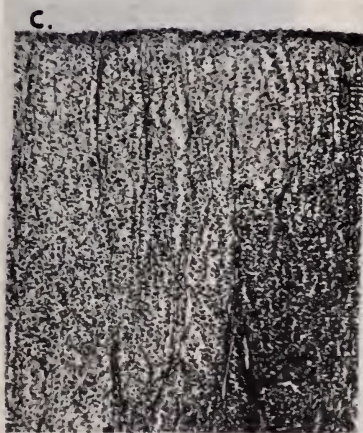


FIG. 18.

Masculinisation du clitoris de Cobaye hybride d'espèces:
(*Cavia cobaya* $\times$ *c. aperea*) (d'après GUYÉNOT et DUSZINSKA VIETRIKOWSKA).

A: corps caverneux clitoridiens hypertrophiés, munis d'odontoïdes, faisant saillie hors du prépuce; B: ovaire kystique et « lutéinisé », un corps jaune régressé à gauche; C et D: tissu « pseudolutéinique » (surrénale aberrante ?) de cet ovaire.

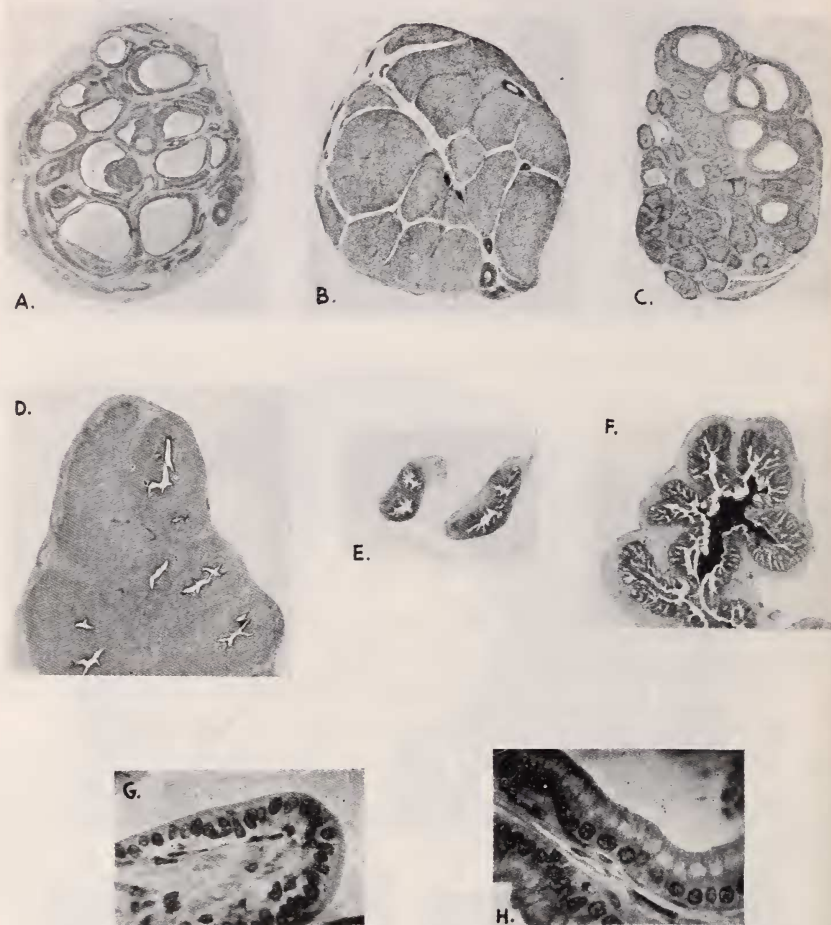


FIG. 19.

Virilisation par greffe ovarienne dans l'oreille de Rats mâles castrés (d'après DEANESLEY).

- A: greffe non masculinisante à gros follicules; B: idem, à nombreux corps jaunes vrais; C: greffon masculinisant pseudolutéinisé; D: fibrose des vésicules séminales hypertrophiées chez le castrat porteur d'une greffe du type A; E: vésicules de type castrat pur chez un hôte à greffon de type B; F: vésicule séminale en sécrétion active chez les castrats à greffe masculinisante C; H: prostate ventrale à zone claire supranucléaire et cellules hautes en cas de masculinisation; G: prostate ventrale inactive, régressée chez les castrats ou chez les porteurs de greffes ovariennes de types A et B.

Je ne ferai qu'énumérer les principaux cas possibles:

- 1) *Ovariectomie subtotale* avec rut permanent, prolongé et ovaires kystiques ou pseudo-lutéinisés: Cobayes (LIPSCHÜTZ-PONSE).

2. Ovaires kystiques ou pseudolutéinisés chez des femelles de Cobayes stériles ou *hybrides d'espèces* (GUYÉNOT-WIETRZIKOWSKA). Dans ce dernier cas la structure rappelle étrangement le cortex surrénalien (fig. 18). Or Groat (1943) vient de découvrir le développement de surrénales aberrantes intraovariennes chez les Ecureuils surrénalectomisés. Il se pourrait qu'on se trouve, dans le cas de certains Cobayes hybrides, en présence de métaplasies analogues.

3. Ovaire pseudolutéinisé après greffe dans le pavillon de l'oreille et maintenu à température relativement basse: dans ces conditions, il y a masculinisation des mâles castrés: Souris (HILL, DOVAZ), Rats (DEANESLEY, HERNANDEZ), Cobayes (DOVAZ, PONSE) (fig. 19 et 20). Les greffes des récepteurs mâles dans l'œil de ces sujets masculinisés réagissent fortement (DEANESLEY, VEYRAT-TAILLARD).

4) Injections de doses massives d'hormones hypophysaires provoquant une pseudolutéinisation ovarienne (GUYÉNOT, PONSE). L'action est possible même après castration récente, mais il s'agit d'extraits hypophysaires bruts, impurs (hormone corticotrope ?).

5. Injections de doses massives de *prolan d'urine gravidique*: PONSE 1932, STEINACH et KUHN 1936, GUYÉNOT, TROLLIET 1936, PAPANICOLAOU, FALK 1936, MORATO MANARO et ALBRIEUX 1938-40, VEYRAT et TAILLARD 1947: Cobayes, Rats (fig. 21).

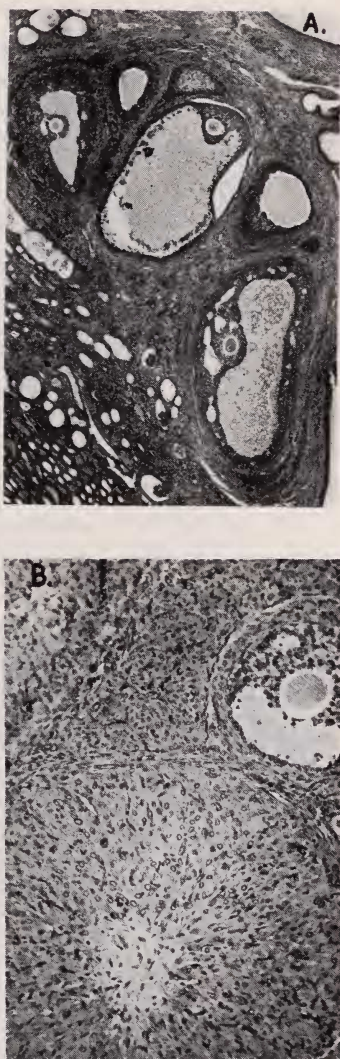


FIG. 20.

Grefte non masculinisante à gros follicules (A) et greffe masculinisante à pseudolutéinisation théco-interstitielle (Coaye).

Cette masculinisation est rapide et particulièrement intense et très paradoxale, puisqu'elle n'agit pas sur les mâles castrés (O. PORTE, DEANESLEY), même en présence d'ovaires greffés dans le rein (O. PORTE). Elle nécessite la présence d'ovaires lutéinisés (TROLLIET) mais se passe de la présence des surrénales (VEYRAT-TAILLARD).

En tous cas, la lutéinisation massive des ovaires traduit une dysfonction gonadotrope (fig. 21).

6. C'est aussi le cas lorsqu'on pratique des *injections massives prolongées d'œstrogènes*. Celles-ci provoquent une nette altération histologique de l'hypophyse et déclenchent le déversement exagéré de l'hormone gonadotrope lutéinisante: il y a alors pseudolutéinisation secondaire des ovaires en même temps que les femelles se virilisent (DE JONGH et MULDER, etc.).

On retrouve la même masculinisation paradoxale chez les *embryons* femelles des Rongeurs soumis à l'injection de doses massives d'œstrogènes: Souris, Rats, Lapins. Chez ces embryons femelles œstrinisés, il y a développement du tractus wolffien mâle avec vésicules séminales et épидидyme et l'ovaire est modifié dans le sens testiculaire. Mais les auteurs qui l'ont observé n'en ont pas compris, à mon avis, le mécanisme: RAYNAUD, GREENE, BURILL, IVY, COURRIER et JOST.

Sur embryon mâle, ce même traitement provoque par contre une dépression hypophysaire profonde, ce qui se traduit par l'atrophie testiculaire, la régression du tractus wolffien et génital: action « anti-masculine » des œstrogènes qui s'exerce certainement par voie indirecte.

Conclusions: 1) La médulla ovarienne, territoire potentiellement mâle, peut sécréter des androgènes après activation, conformément à la bipotentialité génétique.

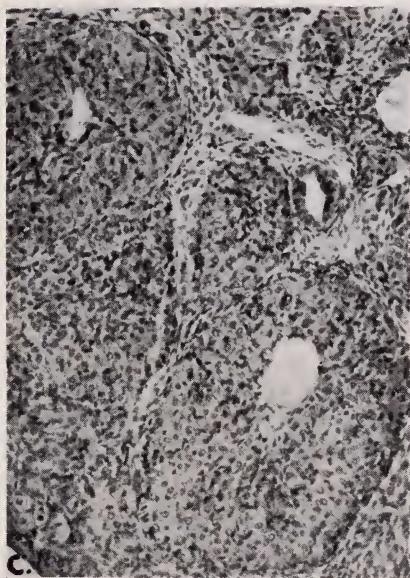
2) Les ovaires en dysfonction: lutéinisés ou kystiques, sécrètent des androgènes non définis, en cas de dérèglements endocriniens pluriglandulaires, avec viciation de la fonction gonadotrope hypophysaire, donc par un mécanisme indirect.



A.



B.



C.

FIG. 21.

Masculinisation de Cobaye adulte par injections de prolane gravidique.

A: clitoris péniforme; B: ovaire pseudolutéinisé; C: faux corps jaunes thécaux crinogènes

V. ACTIONS PARADOXALES DES HORMONES GÉNITALES PURES

Si les gonades peuvent ainsi exercer des actions paradoxales, leurs hormones purifiées normales en sont aussi capables.

I. OESTRADIOL ET MASCULINISATION PARADOXALE DES TÊTARDS.

En 1936, PADOA observe que l'addition à l'eau d'élevage d'une folliculine impure, masculinise paradoxalement les têtards de la Grenouille verte.

GALLIEN fait une expérience cruciale avec l'œstradiol pur¹. Injectée en solution huileuse, elle déclenche une action orthodoxe, féminisante: 100% de femelles. Ajoutée à l'eau, en solution aqueuse, il y a action paradoxale masculinisante: 100% de mâles.

La même substance agit donc en sens inverse, suivant le mode d'administration. L'hormone femelle est-elle transformée en hormone mâle lorsqu'elle parvient au récepteur sous forme hydro-soluble ?

On le croyait; mais voilà que PADOA (1946) donne la clef du mystère.

Administrant la même hormone, l'œstradiol, sous la même forme aqueuse, à une même ponte de têtards, il varie les doses.

Moins de 60 γ /litre: action orthodoxe, 100% de femelles.

Plus de 250 γ /litre: action paradoxale, 100% de mâles.

Entre 60 et 250 γ /litre: action mixte, 100% d'hermaphrodites avec cortex ovarien et médulla testiculaire.

La même substance: féminise à faible dose; masculinise à forte dose; intersexualise à dose intermédiaire.

Lorsque le solvant est huileux, l'organisme l'enkyste, la résorbe en toutes petites quantités par les leucocytes: c'est l'action féminisante des faibles doses.

¹ WIRSCHI estime que l'action masculinisante paradoxale est due à des impuretés de l'hormone utilisée, obtenue par voie extractive de l'urine. Cette hypothèse paraît peu probable, des traces d'impuretés androgènes resteraient en dessous du seuil. D'ailleurs, une hormone obtenue *in vitro*, par synthèse, la testostérone, a les mêmes actions amphisexuelles, comme nous le verrons.

Au contraire, en solution aqueuse, la résorption est totale, rapide et comparable à l'action des fortes doses: l'effet est alors paradoxal, masculinisant.

Or ces doses massives masculinisantes de l'hormone femelle provoquent en même temps une hypertrophie surrénalienne et une

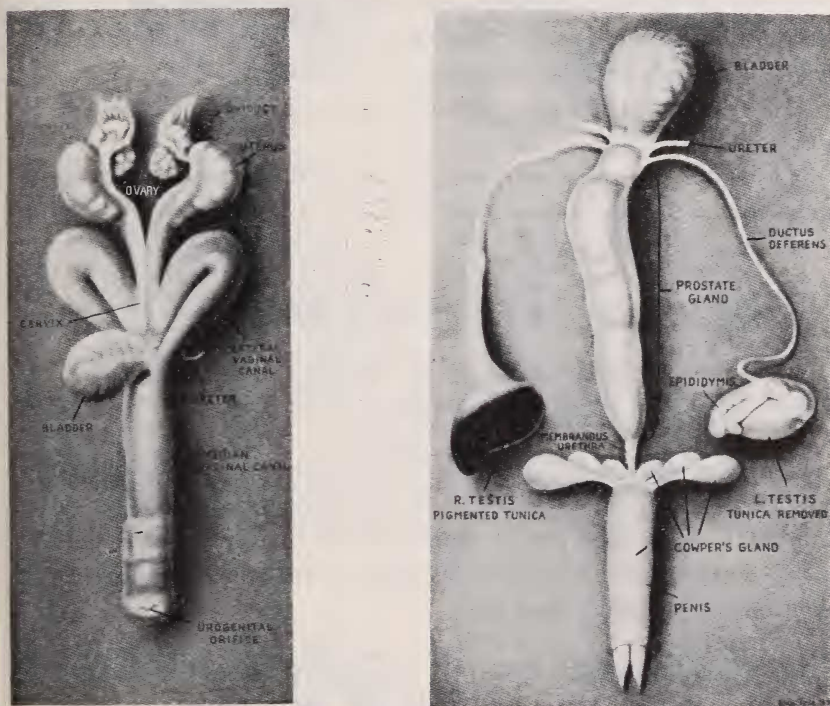


FIG. 22.

Appareils urogénitaux d'Opossums femelle et mâle (d'après MOORE).

Noter l'absence de vésicules séminales et la présence d'une prostate allongée, ainsi que de 6 glandes de Cowper chez le mâle; de canaux vaginaux latéraux chez la femelle.

altération hypophysaire nettes (PADOA). Il y a là, sans doute, mise en jeu d'un mécanisme indirect de masculinisation par voie corticotrope.

Considérons un instant les hermaphrodites. Leur examen est très suggestif. Un même sujet, dont toutes les cellules sont de même sexe génétique, verra simultanément certains territoires

évoluer dans le sens mâle, d'autres dans le sens femelle, sous l'action d'un même traitement.

C'est ici qu'intervient la notion fondamentale du seuil de réaction du territoire qui réagit, la capacité de réaction du récepteur.

La médulla, territoire potentiellement mâle, a un seuil d'activation plus bas, est plus sensible vis-à-vis de l'action masculinisante indirecte et évoluera dans le sens testiculaire, alors que le cortex résistera encore à cette action, ayant un seuil d'inhibition plus élevé; il en résultera la formation d'un *ovotestis*.

Jost aussi insiste sur les seuils inhibiteurs plus élevés que les seuils activateurs.

Ces seuils plus ou moins bas, pourront du reste être génétiquement conditionnés, comme nous le montre l'exemple de l'Opossum.

Actions paradoxales des hormones sur l'embryon d'Opossum.

Les travaux de BURNS et MOORE (1939-1947) ont rendu cet animal célèbre, ce qui est à la fois intéressant et regrettable à un certain point de vue (fig. 22).

Utilisant des doses énormes (jusqu'à 5 mgr par jour) d'hormones synthétiques appliquées en injections ou en onctions au moyen d'une pommade, à de tout jeunes embryons de quatorze jours, dans la poche marsupiale maternelle, ces auteurs déclenchent une série de réactions paradoxales (fig. 23).

Hormone mâle.

La testostérone, à côté de son action orthodoxe masculinisante sur le tubercule génital, la prostate, les glandes de Cowper et les canaux de Wolff et la descente des gonades (non modifiées) exerce, en effet, une double et singulière action paradoxale.

Les canaux de Muller, récepteurs femelles, au lieu de disparaître chez les embryons masculinisés ou mâles, se transforment en trompes, oviductes, cornes utérines pourvues de leurs glandes. Seuls, les canaux vaginaux, d'origine mixte, mülléro-sinusaires, font défaut chez le mâle génétique.

Chez les femelles, cette action devient énorme, les cornes utérines augmentent de cinquante fois de calibre par rapport à celles de l'embryon sœur témoin et les canaux vaginaux deviennent

monstrueux, cent fois plus gros que les conduits encore vestigiaux de la femelle témoin (fig. 24).

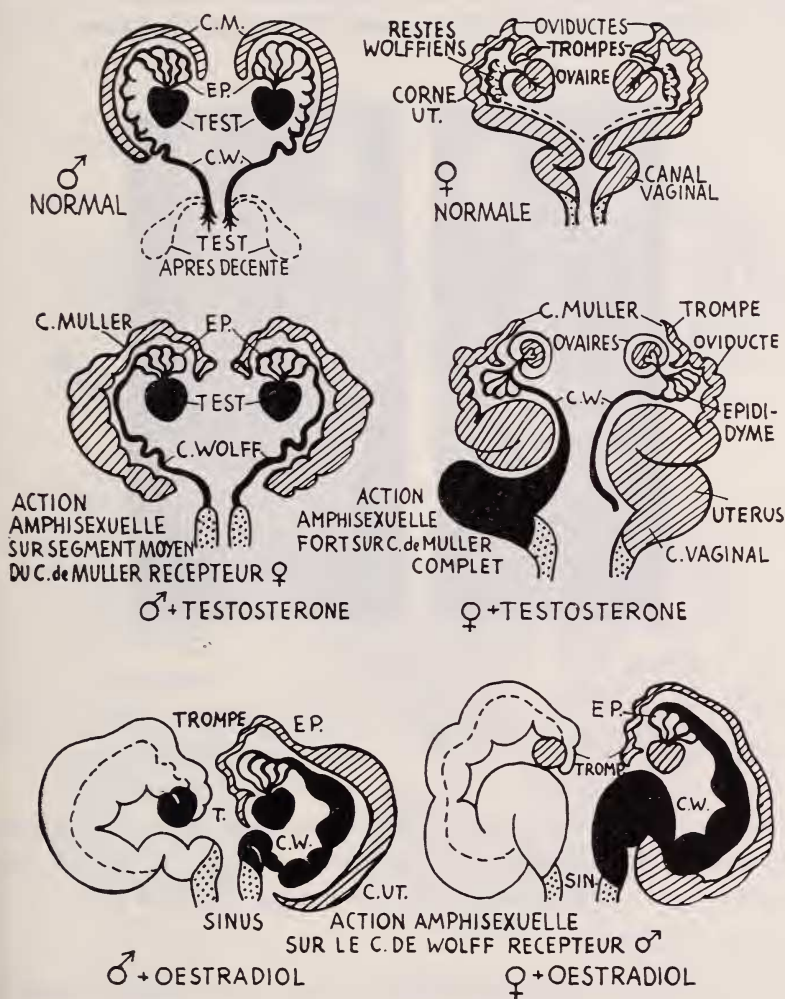


FIG. 23.

Schémas des actions paradoxales des hormones sur l'Opossum (d'après BURNS et MOORE).

La constitution génétique femelle abaisse le seuil de réaction paradoxale du récepteur femelle.

Tout se passe comme si l'on avait injecté à la fois les deux hormones sexuelles, alors qu'on n'a injecté que l'hormone mâle.

Le sinus urogénital se masculinise organogénétiquement et édifie des glandes prostatiques par bourgeonnement externe, mais il se féminise cytologiquement sous l'action de l'hormone mâle:

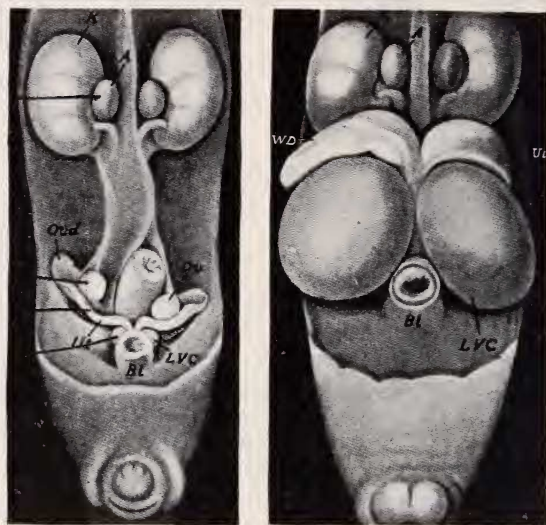


FIG. 2 .

A gauche, embryon femelle normal âgé de 31 jours, à canaux vestigiaux (LVC); à droite, énorme hypertrophie des canaux de Müller ($\times 50$) et des canaux vaginaux ($\times 100$) sous l'action de l'hormone mâle (d'après Moore).

il réalise une véritable réaction œstrale de type vaginal, avec stratification épidermique et kératinisation centrale, et ceci de nouveau avec plus d'intensité chez la femelle (fig. 25).

Hormone femelle :

A côté de la stimulation orthodoxe du tractus müllérien incomplet chez le mâle, complet et exagérément développé chez la femelle, se réalise une extraordinaire réaction paradoxale, observée nulle part ailleurs: les canaux de Wolff, récepteurs mâles, au lieu de disparaître chez les embryons féminisés, se développent avec vigueur, se dilatent (souvent asymétriquement). La réaction est de nouveau plus intense chez l'embryon femelle.

BURNS est porté à admettre que l'obstruction des voies sinuaires est en partie responsable d'une dilatation toute mécanique,

SINUS URO-GÉNITAL ET PROSTATE RÉACTION ŒESTRALE DE L'OPOSSUM

EMBRYONS DE 30 JOURS

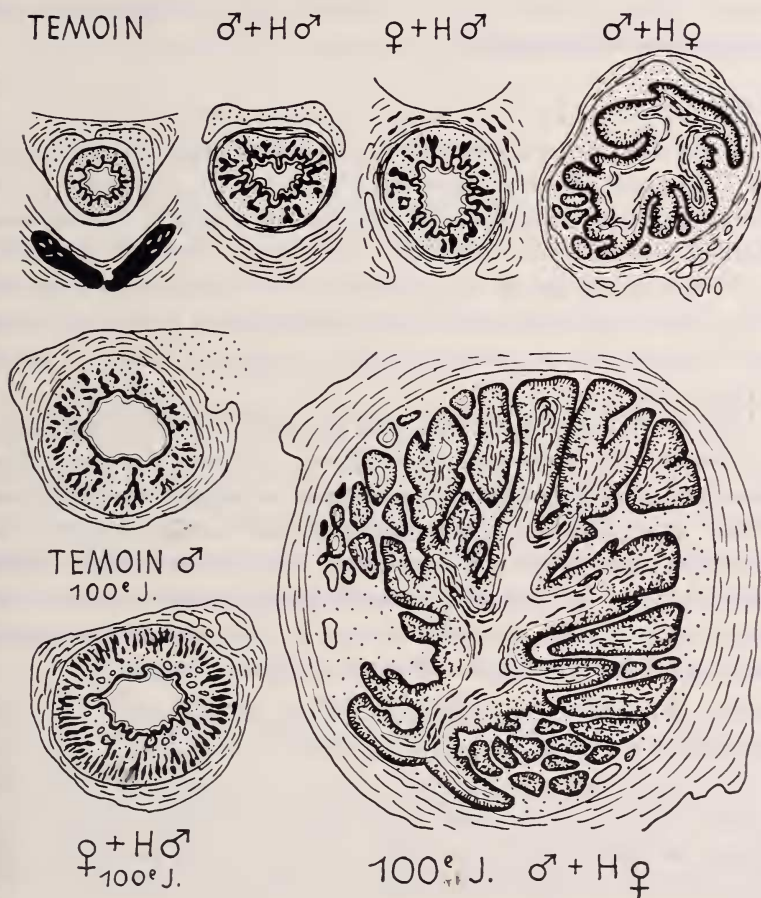


FIG. 25.

Réaction œestrale paradoxale du sinus urogénital de l'Opossum mâle sous l'action de l'hormone femelle (les traits pleins au centre figurent la desquamation cornée). Etat au 30^e jour, en haut; au 100^e jour, en bas. Conflit entre l'organogenèse de type mâle (bourgeons prostatiques centrifuges) et cytomorphose femelle (réaction œestrale centripète) (d'après MOORE).

comme je l'avais soupçonné dès 1939. Le sinus urogénital, en effet, subit une intense métaplasie œstrale, centripète dans les deux sexes, ce qui supprime la prostate chez les embryons mâles si l'on a agi au stade critique avant son apparition morphologique, mais qui s'étend aux bourgeons prostatiques déjà formés avant le traitement. L'accumulation des produits de desquamation bouche les voies urogénitales qui se dilatent. L'énorme hypertrophie des canaux vaginaux sous l'action de la testostérone provient en partie aussi de cette métaplasie sinusaire.

Résumé :

A côté d'actions orthodoxes, les hormones génitales provoquent chez l'Opossum des réactions paradoxales déconcertantes qui ne cadrent plus avec la spécificité d'origine et d'action des hormones sexuelles.

L'hypersensibilité du sexe femelle vis-à-vis des deux hormones montre bien l'importance des facteurs génétiques et permet de penser que l'Opossum est un matériel spécial à seuils de réactions génétiquement bas.

Mais ce fait intéressant ne doit pas servir à minimiser le rôle morphogène des hormones et si MOORE, dérouté par ces actions paradoxales, n'observant ni spécificité d'origine, ni spécificité d'action, mais une histogenèse monstrueuse, tératologique, refuse désormais d'attribuer aux hormones toute action dans l'histogenèse sexuelle. « Il est peu probable », s'écrie-t-il, « que les hormones jouent un rôle quelconque dans la différenciation du sexe » ; nous sommes en droit de lui adresser quelques critiques :

1. L'allure extra-physiologique de ses expériences. Les effets paradoxaux de doses énormes n'existent certainement pas dans les processus normaux. BURNS (1942) a démontré le bien-fondé de cette conclusion en observant l'action orthodoxe parfaitement normale de doses beaucoup moins élevées de ces hormones chez l'Opossum : 5-8 γ de perandren par jour au lieu de 50-100 γ .

2. Il faut réserver la possibilité d'une intervention d'une dysfonction hypophysaire au cours de ces réactions paradoxales. Si cette glande n'entre normalement en fonction, d'après MOORE, que vers le centième jour, il est fort probable, à mon avis, que des traitements aussi massifs, aussi exagérés, retentissent précocement

sur cette glande et la détraquent, ce qui expliquerait ces anomalies qui n'ont rien à voir avec des processus normaux. Ces expériences ne sont que des caricatures grossières de ce qui se passe en réalité.

En somme, le cas de l'Opossum, si âprement discuté, est un cas *sui generis*; il s'agit d'un matériel génétique différent de celui des autres Mammifères, et les traitements qu'on a appliqués à ce Marsupial ne sont pas comparables à ceux qu'on a étudiés chez les autres Vertébrés.

Voilà bien un exemple suggestif du mécanisme des actions paradoxales !

Néanmoins ces recherches ont eu le mérite de souligner l'importance des facteurs génétiques et des seuils de réaction des récepteurs.

A côté du facteur causal qui déclenche une réaction, il faut soigneusement tenir compte des capacités réactionnelles du récepteur.

VI HORMONES ET RÉACTIONS AMPHISEXUELLES

Il existe des hormones, voisines mais différentes des hormones types, mâles ou femelles, qui ont une action « paradoxale » sur les castrats des deux sexes. En réalité elles ont une action *polyvalente*: androgène, œstrogène, progestative, vitale, etc. au sens que SELYE a donné à ces faits.

Il s'agit d'hormones isolées parfois dans l'organisme: urine, sang, placenta, utérus, surrénales, mais pas dans les glandes génitales elles-mêmes. D'autres ont été obtenues au cours de synthèses *in vitro*.

Leur caractéristique, à côté de cette polyvalence, c'est d'exercer leurs actions à des doses très fortes, extra-physiologiques (100-500 mgr) et souvent après un temps de latence prolongé. Elles peuvent du reste changer de valence en cours de route et être d'abord œstrogènes (kératinisation) puis antioestrogènes (mucification vaginale par pro-œstre bloqué).

Ces modes d'actions font supposer l'existence de mécanismes complexes avec relais pluriglandulaires. L'hypophyse semble intervenir dans plusieurs cas: action mammogène, action sur les trompes;

l'action gonadotrope lutéinisante sur les ovaires passe par l'hypophyse et la corticosurrénale. Ces actions disparaissent chez les animaux hypophysectomisés (CHAMORRO; Jean MEYER). Cependant l'action sur l'utérus et le vagin persiste (J. MEYER, NATHANSON, FRANSEEN, SWEENCY, 1938).

Métabolisme « in vivo »:

On peut supposer aussi que le temps de latence prolongé correspond à une transformation *in vivo* au cours de la métabolisation par l'organisme, ce qui s'expliquerait par leur parenté chimique. L'utilisation des isotopes marquées C^{+} et H^0 , permettra de suivre leur destinée et d'étudier la transformation possible d'une hormone mâle en une hormone femelle progestative ou même œstrogène. *In vitro*, de tels passages ont été réalisés.

Citons, parmi beaucoup d'autres de ces hormones « amphisexuelles », l'*androstérone*, la *transdéhydroandrostérone*, l'*androstènediol*, l'*androstènedione*, l'*androstanediol* et surtout la *pregneninolone* (fig. 6, p. 483).

C'est l'hormone amphisexuelle type et cela se comprend: on l'appelle aussi *éthyniltestostérone*, car c'est une testostérone où l'hydrogène en 17 a été remplacé par le groupe $C \equiv H$ (éthynil). Elle sera donc androgène et exercera son action masculinisante sur la prostate, les vésicules séminales, la surrénale (disparition de la zone X); elle fait apparaître un tractus mâle complet chez l'embryon de Lapine traitée (COURRIER-JOST). 10 mgr dans l'eau masculinise en bloc les têtards (JOST) et les Poissons cyprinodontes (EVERSOLE, RÉGNIER).

Mais la pregneninolone est encore une anhydro 20-21, oxy 17, progestérone (fig. 6). Son action la plus nette sera progestative. Son activité *per os* l'a désignée pour la thérapeutique humaine. C'est la seule hormone capable de remplacer entièrement la progestérone, d'assurer la nidation de l'œuf et de maintenir la gestation jusqu'au terme chez la Lapine gravide castrée. Elle exerce les mêmes antagonismes que la progestérone: blocage du rut à l'état muqueux ou même suppression totale à fortes doses; arrêt des contractions utérines, suppression de la lactation (Femmes, Singes).

L'action œstrale est la plus faible, ce qui se conçoit étant donné sa différence de structure chimique. Sur le vagin, l'action est faible et transitoire, la kératinisation fait place à une mucification secon-

daire, même si l'on augmente la dose (30 mgr): l'hormone devient progestative, antagoniste des œstrogènes.

Cependant la pregneninolone féminise le testicule et développe les oviductes des embryons de Poulet (Jost).

Actions paradoxales des hormones types.

Si ces hormones, de type intermédiaire, produits de la dégradation métabolique, exercent ainsi des actions polyvalentes, il est plus surprenant de constater que les hormones caractéristiques de l'ovaire et du testicule deviennent également polyvalentes comme nous l'avons déjà vu dans le cas des têtards et dans celui de l'Opossum (œstradiol et testostérone). Mais il faut alors utiliser des doses élevées et leur accorder un temps de latence suffisant.

Testostérone, méthyltestostérone, propionate de testostérone (perandren) sont presque aussi polyvalents que la pregneninolone. Ces hormones « mâles » agissent sur l'oviducte, le vagin, l'utérus, la glande mammaire, la lactation, les règles, la grossesse, la lutéinisation de l'ovaire.

La progestérone prolonge la vie des animaux privés de surrénales et est particulièrement androgène chez les têtards.

La désoxycorticostérone est non seulement une hormone vitale, mais féminisante aussi, et partiellement progestative.

Les divers œstrogènes sont souvent masculinisants, mais de façon spéciale.

Mécanisme d'action.

La spécificité d'action varie pour ces diverses hormones selon plusieurs conditions:

- a) la capacité de réaction du récepteur, du territoire, est capitale: le territoire müllérien réagira par différenciation glandulaire, le territoire sinusaire par stratification et kératinisation;
- b) la constitution raciale génétique modifie considérablement le seuil de réaction: le plumage des volailles Sebright, les gonoductes de l'Opossum ont des seuils particulièrement bas;
- c) la réaction sera totalement différente selon l'âge du récepteur: l'hormone mâle supprime le système müllérien chez l'embryon de Poulet à l'âge critique de six jours mais stimule considérablement l'oviducte des Poules adultes;

- d) l'état sexuel de l'animal injecté intervient en déclenchant ou non des antagonismes possibles: il y aura mucification progestative du vagin en présence des œstrogènes d'une femelle entière ou action folliculoïde œstrale sur femelle castrée en utilisant la même hormone mâle sur la même espèce animale;
- e) enfin la nature des hormones injectées intervient dans la réaction.

1) Les hormones androgènes, si nombreuses, sont les plus polyvalentes malgré la spécificité de leur structure chimique: tous ont le squelette stérane qui est un thème où les variations portent sur les radicaux 3 et 17, 11 et la saturation des cycles.

Ces hormones mâles déclenchent dans les récepteurs femelles des réactions de type féminin, œstrales ou progestatives. La capacité réactionnelle intrinsèque du récepteur intervient.

Hormone mâle + récepteur mâle = réaction mâle;

» mâle + » femelle = réaction femelle;

» mâle + » bipotent (sinus) = réaction mâle
(prostatique) ou femelle (œstrale).

2) Par contre les œstrogènes déclenchent dans les récepteurs mâles ou bipotents une action de type féminin.

Hormone femelle + récepteur mâle = réaction femelle { œstrale
» femelle + » bipotent = réaction {
femelle

C'est ainsi que les vésicules séminales des Rongeurs castrés s'hypertrophient sous l'action des œstrogènes à fortes doses, mais ne présentent qu'une fibrose massive et une hypertrophie musculaire, non une réaction glandulaire de sécrétion (fig. 19 p. 505). Les glandes sont au contraire très atrophiées dans un organe volumineux. La prostate sera kératinisée ou supprimée par kératinisation directe centripète du sinus urogénital embryonnaire.

Les œstrogènes conservent-ils cette haute spécificité d'action par suite de leur spécificité de constitution chimique? Il ne le semble pas, car la multitude des œstrogènes artificiels ont une tout autre structure que celle des stéroïdes (fig. 4 p. 481).

Ce n'est que dans quelques rares cas, ou à très fortes doses, que les œstrogènes finissent par imiter l'action des androgènes; canaux

de Wolff des Opossums mâles et femelles, prostate du Chat mâle castré (COURRIER et GROS) dont les glandes se développent comme après administration d'hormones mâles. Ici les œstrogènes déclenchent une réaction masculine typique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Ainsi nous sommes loin de la conception classique de l'action simple et directe des hormones :

Ni spécificité de constitution, ni spécificité d'origine, ni spécificité de réaction !

L'organisme nous apparaît comme un laboratoire effroyablement complexe où s'élaborent de multiples hormones sexuelles dans des glandes diverses. Elles entrent en synergie, en vicariance, en antagonisme.

Le système endocrinien tout entier peut intervenir par l'intermédiaire de son nœud vital : l'hypophyse. Un dérèglement thyroïdien ou pancréatique pourra retentir aussi sur la sphère génitale.

Mais, même en restant dans le circuit restreint des hormones sexuelles, un dérèglement de l'équilibre hypophyse-gonades-sur-rénales pourra créer des dysfonctions, des réactions paradoxales.

La somme harmonieuse des réactions aboutissant à la réalisation d'une sexualité normale sera vite troublée et la pathologie fera son apparition.

L'analyse de ces paradoxes aura précisément jeté les bases thérapeutiques destinées à vaincre les états pathologiques.

Pour nous autres biologistes, cette analyse nous montre en outre, qu'à côté de l'action morphogène incontestable et puissante des hormones, il faut considérer les capacités réactionnelles des récepteurs, leurs bases génétiques et leurs phases sensibles critiques. Autrement dit, il s'agit de faire la synthèse de toutes les données de l'endocrinologie, de la mécanique embryonnaire et de la génétique.

TRAVAUX CITÉS

1940. ADAMS, A. E., GAY, H., TERZIAN, A. *The effect of injections of testosterone propionate in adult female Newts.* Anat. Rec., 79, n° 3, suppl. 2, 67.

1929. DE BEAUMONT, J. *Les caractères sexuels du Triton et leur déterminisme. Masculinisation et féminisation.* Arch. Biol., 39, 175-245.
1932. — *Hétérogreffes testiculaires chez les Urodèles.* Arch. Zool. exp. et gén., 74, 437-459.
1933. — *La différenciation sexuelle dans l'appareil uro-génital du Triton et son déterminisme.* Arch. f. Entw. mech., 129, 120-178.
1932. BENOIT, J. *L'inversion sexuelle de la Poule déterminée par l'ablation de l'ovaire gauche.* Arch. Zool. exp. et gén., 73, 1-112.
1938. — *Sur la nature sexuelle endocrine des gonades développées chez les Poules ovariectomisées. Cas d'un sujet ayant conservé pendant sept ans un état sexuel mâle pur.* C. R. Soc. Biol., 129, 238-240.
1939. BRADBURY, J. T. et GAENSBAUER, F. G. *Masculinisation of the female Rat by gonadotropic extracts.* Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 41, 128-131.
1938. BURNS, R. K. *Hormonal control of sex-differentiation.* Amer. Nat., 72, 207-227.
1939. — *The differentiation of sex in the Opossum (Didelphys virginiana) and its modification by the male hormone testosterone propionate.* J. of Morph., 65, 79-119.
1939. — *Sex-differentiation during the early pouch stages of the Opossum (Didelphys virginiana) and a comparison of the anatomical changes induced by male and female sex hormones.* Ibid., 65, 497-547.
1942. — *Hormones and experimental modification of sex in the Opossum.* Biol. Symposia, IX, Jaques Catell, Pens. U.S.A., 125-146.
1945. — *Bisexual differentiation of the Sex ducts in Opossums as a result of treatment with androgen.* J. exp. Zool. 100, 119-140.
1939. BURRILL, M. W. et GREENE, R. R. *Androgen function of the adrenals in the immature male castrated Rat.* Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 40, 327-330.
1939. —, — *Androgen production in normal intact and castrate immature female Rats.* Ibid., 42, 764-766.
1940. —, — *Further studies on the andromimetic function of the immature male Rat's adrenal.* Endocr., 26, 645-650.
1939. COURRIER, R. *Relations entre les hormones mâles et femelles.* Encycl. méd. chirurgicale, cahier Gynec., n° 15, 39-42.
1942. — *Remarques à propos des différentes actions exercées par certains stéroïdes.* Soc. Endocrinol., Paris, mai.
1945. — *Sur la polyvalence des stéroïdes.* C. R. Soc. Biol., 139, 971-972.
1939. — *La désoxycorticostérone est capable de maintenir la grossesse ou de provoquer l'avortement.* Ann. d'Endocr., I, n° 5.

1941. COURRIER, R. et BENNETZ, H. *Action de la progestérone chez la Souris mâle castrée*. C. R. Soc. Biol., 135, 825-26.
1942. —, — *Sur l'action de l'acétate de désoxycorticostérone*. Soc. d'Endocr., 26 mars.
1941. —, — *Sur les actions respectives de la progestérone et de la pregnenolone chez le mâle castré*. Ann. d'Endocr., 2, n° 4-5.
1938. — et GROS, G. *Sur l'action de la folliculine chez le Chat mâle*. C. R. Soc. Biol., 128, 8-10.
1938. —, — *Influence du propionate de testostérone sur l'utérus*. C. R. Soc. Biol., 127, 921-923.
1938. —, — *Nouvelles recherches sur l'action du propionate de testostérone chez la femelle*. C. R. Soc. Biol., 128, 194-196.
1939. — et JOST, A. *La pregnenolone assure le maintien de la grossesse chez la Lapine gestante castrée*. C. R. Soc. Biol., 130, 1162-1164.
1939. — *Sur l'action androgène de la pregnenolone*. C. R. Soc. Biol., 130, 1515-1516.
1936. DAVIDSON, C. S. et MOON, H. D. *Effect of adrenotropic extracts on accessory reproductive organs of castrate Rats*. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 35, 281-282.
1928. DEANESLEY, R. *A study of the adrenal cortex in the Mouse and its relation to the gonads*. Proc. Royal Soc. London B, 103, 523-546 (15 planches).
1938. — *Adrenal cortical differences in male and female Mice*. Nature, 141, 79-80.
1938. — *The androgenic activity of ovarian grafts in castrated male Rats*. Proc. Royal Soc., London B, 126, 122-135.
1937. — et PARKES, A. S. *Multiple activities of androgenic compounds*. Quart. J. exp. Physiol., 26, 393-402.
1938. DESCLIN, L. *A propos de l'activité androgénique de l'ovaire*. C. R. Soc. Biol., 128, 557-558.
1924. DOMM, L. V. *Sex reversal following ovariectomy in the fowl*. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 22, 28.
1927. — *New experiments on ovariectomy and the problem of sex inversion in the fowl*. J. exp. Zool., 48, 31-124, 12 pl.
1929. — *Spermatogenesis following early ovariectomy in the brown Leghorn fowl*. Arch. f. Entw. mechanik, 119, 171.
1931. — *A demonstration of right and left testis-like gonads in ovariectomized fowl*. Anat. Rec., 49, 211-249.
- DOVAZ, R. et PONSE, K. *La greffe d'ovaires dans l'oreille chez les Souris, les Rats et les Cobayes* (en préparation).
1938. EMMENS, C. W. *Some effects of the compounds of the androsterone-testosterone series on ovariectomized Mice*. J. of Physiol., 93, 416-422.

1938. EMMENS, C. W. et PARKES, A. S. *The oestrogens of the testis and of the adrenals in relation to the treatment of enlarged prostate with testosterone propionate*. J. of Path. and Bacteriol., 47, 279-283.
1939. —, — *Some biological properties of anhydro-hydroxy-progesterone (ethinyl-testosterone)*. J. of Endocrinol., 1, 332-338.
1938. GALLIEN, L. *Action des hormones sexuelles dans la différenciation du sexe chez Rana temporaria* L. Bull. biologique France-Belgique, 72, 269-296.
1938. — *Action du benzoate de dihydrofolliculine dans la différenciation du sexe chez Rana temporaria* L. C. R. Ac. Sc., 206, 282-284.
1941. — *Action du benzoate d'oestradiol en solution huileuse dans la différenciation du sexe d'une race de Rana temporaria* L. appartenant au type différencié. C. R. Ac. Sc., 212, 870-872.
1941. — *Caractères histologiques des ovariostestis obtenus chez Rana temporaria* L., à la suite de l'action de l'oestradiol en solution aqueuse. Ibidem, 212, 310-313.
1941. — *Recherches expérimentales sur l'action amphisexuelle de l'hormone femelle (oestradiol), dans la différenciation du sexe chez Rana temporaria* L. Bull. Biol. France et Belgique, 75, 369-397.
1944. — *Recherches expérimentales sur l'organogenèse sexuelle chez les Batraciens Anoures*. Ibidem, 73, 257-359.
1936. FALK, E. A. et PAPANICOLAOU, G. N. *Effect of pregnancy urine extracts upon normal and transplanted gonads and upon the external genitalia in the Guinea pig*. Anat. Rec. 64, suppl., 16.
1939. GERSH, I. et GROLLMANN, A. *The relation of the adrenal cortex to the male reproductive system*. Am. J. of Physiol., 126, 368.
1939. —, — *The nature of the X-zone of the adrenal gland of the Mouse*. Anat. Rec., 75, 131.
1942. GREENE, R. R. *Hormonal factors in sex inversion: the effects of sex hormones on embryonic sexual structures of the Rat*. Biol. Symposia IX, 105-124.
1939. —, BURRILL, M. W. et IVY, A. C. *Experimental intersexuality: The paradoxical effect of oestrogens on the sexual development of the female Rat*. Anat. Rec., 74, 429-438.
1939. —, —, — *Experimental intersexuality: Masculinisation of the female Rats by post partum treatment with antero-pituitary-like hormone*. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 40, 514-515.
1939. —, —, — *Androgenic function of APL stimulated ovaries in immature Rats*. Ibid., 42, 761-764.
1939. —, —, — *Progesterone is androgenic*. Endocr., 24, 351-357.
1940. —, — et THOMSON, D. M. *Further studies on the androgenicity of progesterone*. Ibidem, 27, 469-472.

1940. GREENE, R. R. et BURRIL, M. W., *Lack of demonstrable androgenic activity of desoxycorticosterone acetate*. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 43, 382-383.
1939. GROS, G. *Sur l'action du diéthylstilboestrol chez le Chat*. C. R. S. B., 131, 172-173.
1932. GUYÉNOT, E., PONSE, K. et WIETRZYKOWSKA, J. *Lutéinisation de l'ovaire et masculinisation chez le Cobaye*. C. R. Ac. Sc., 194, 1051-1053.
1934. —, — et TROLLIET, I. *Action masculinisante de l'Urine de Femme enceinte*. Ibidem, 198, 1830-1831.
1935. — et DUSZYNSKA-WIETRZYKOWSKA, J. *Stérilité et virilisme chez les Cobayes femelles de Cobayes issus d'un croisement interspécifique*. Rev. Suisse Zool., 42, 341-388.
1936. — et NAVILLE-TROLLIET, I. *Masculinisation provoquée de femelles de Cobaye*. Ibidem, 43, 415-454.
1943. HERNANDEZ, Th. *Ambisexuality of ovarian grafts*. Am. J. Anat., 73, 127-151.
1928. HUMPHREY, R. R. *Sex differentiation in gonads developed from transplants of the intermediate mesoderm of Amblystoma*. Biol. Bull. 55, 317-338.
1929. — *Studies on sex reversal in Amblystoma*. II. *Sex differentiation and modification following orthotopic implantation of gonad preprimordium*. J. exp. Zool., 53, 171-221.
1931. — III. *Transformation of the ovary of Amblystoma tigrinum into a functional testis through the influence of a testis resident in the same animal*. Ibidem, 58, 333-366.
1931. — IV. *The developmental potencies exhibited by modified « free-martin » ovary of Amblystoma tigrinum following removal of the testis which had induced its modification*. Ibidem, 58, 367-400.
1932. — *Sex of parabiatic twins in Amblystoma maculatum*. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 29, 713-717.
1936. — *Reversal of ovaries to testes in parabiatic A. tigrinum*. J. exp. Zool., 73, 1-21.
1938. — *Reversal in A. tigrinum females induced by ectopic implantation of testis preprimordia*. Anat. Rec., 72, 451-467.
1945. — *Sex determination in Ambystomid Salamanders: A study of the progeny of females experimentally converted into males*. Am. J. Anat., 76, 33-66.
1937. HILL, R. T. *Ovaries secrete male hormones: I. Restoration of the type of seminal vesicle and prostate gland to normal by grafts of ovaries*. Endocrinol., 21, 495-502.
1937. — II. *Temperature control of male hormone output by grafted ovaries*. Ibidem, 21, 633-636.
1941. — *Fate of ovaries which have been grafted in the ear for long periods of time*. Ibidem, 28, 426-430.

1938. HILL, R. T. et STRONG, H. T. IV. *Effect of ovarian androgens on accessory size in the Mouse*. Ibidem, 22, 663-666.
1940. —, — V. *Comparison of some synthetic androgens with naturally occurring ovarian androgen in Mice*. Ibidem, 27, 79-82.
1927. HOWARD-MILLER, E. *A transitory zone in the adrenal cortex which shows age and sex relationships*. Amer. J. Anat., 40, 251-294.
1929. — *Development of the Mouse adrenal*. Science, 69, 406.
1930. — *The X-zone of the suprarenal cortex in relation to gonadal maturation in Monkeys and Mice and to epiphyseal unions in Monkeys*. Anat. Rec., 46, 93-104.
1934. — et GROLLMANN, A. *The effects of extracts of adrenal cortex on growth and the reproductive system of the normal Rats with particular reference to intersexuality*. Am. J. Physiol., 107, 480.
1937. — *Is the adrenal X-zone andromimetic ?* Ibidem, 119, 339.
1937. — *Adrenalectomy in Mice and the replacement of X-zone bearing adrenals by cortical extract with special reference to adrenal-gonadal relationships*. Ibidem, 120, 36.
1937. — *The representation of the adrenal X-zone in Rats, in the light of observations on X-zone variability in Mice*. Amer. J. Anat., 62, 351-374.
1938. — *A temporary phase of extra-testicular andromimetic hormone production in Rodents associated with the adrenal X-zone*. Am. J. Physiol., 103, 105.
1939. — *Effects of castration on the seminal vesicles as influenced by age, considered in relation to the degree of development of the adrenal X-zone*. Amer. J. Anat., 65, 105-137.
1939. — *The effect of adrenalectomy on the seminal vesicles and prostates in castrated Mice*. Am. J. Physiol., 126, 539.
1939. — *A note on the reactions of the Mouse uterus to ovariectomy in the presence of the X-zone*. Bull. Johns Hopkins Hospital, 65, 341.
1936. — et GARDNER, W. U. *Maintenance of accessory organs by ovarian grafts in castrate male Mice*. Anat. Rec., 64, suppl. 21.
1937. HODLER, D. *Surrénales et masculinisation*. Thèse, Genève.
1942. JOST, A. *Intersexualité expérimentale chez l'embryon de Lapin*. Ann. d'Endocr., 3, 121.
1942. — *Sur l'intersexualité réalisée chez des embryons de Lapin*. C. R. Soc. Biol., 136, 300-302.
1942. — et COURRIER R. *Intersexualité fœtale provoquée par la pregneninolone au cours de la grossesse*. Ibidem, 136, 395-396.
1943. — *Action masculinisante de la pregneninolone dans la différenciation du sexe de Rana temporaria*. Ibidem, 137, 685-686.

1944. JOÛT, A. *Masculinisation des organes génitaux externes de la Lapine sous l'action de divers androgènes (propionate de testostérone, 17-méthyl testostérone, pregneninolone)*. Bull. Soc. Zool. France, 69, 159.
1945. — *Sur l'action de divers androgènes sur la différenciation embryonnaire*. C.R. Soc. Biol., 139, 670-677.
- 1946-47. — *Série de notes préliminaires*. C. R. S. B. 1946-1947.
1947. — *Sur le rôle des gonades fœtales dans la différenciation sexuelle somatique de l'embryon de Lapin*. C. R. Ass. Anatomistes, Paris, 2 avril.
1947. — *The age factor in the castration of male Rabbit fetuses*. Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 66, 302-303.
1947. — *Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de Lapin*. Arch. d'Anat. micr. et de Morphologie exp., 36, 151-315.
1948. — *Influence de la décapitation sur le développement du tractus génital et des surrénales de l'embryon de Lapin*. C.R. Soc. Biol., 142, 273-74.
1948. — *Activité androgène du testicule fœtal de Rat greffé sur adulte castré*. Ibidem, 142, 196-197.
1948. — *Sur un fœtus de Lapin anormal dépourvu d'hypophyse*. C. R. Ass. Anat. Strasbourg, mars.
1932. DE JONGH, S. E. et MULDER, J. D. *Ueber die Maskulierung der äusseren Genitalien von weiblichen Meerschweinchen nach Injektion von männlichen und weiblichen Hormonen*. Endokrinologie, 11, 161-165.
1936. — et KORTEWEG, R. *Der Einfluss von Ovar-Implantation auf die Genitalien der kastrierten männlichen Maus*. Acta brev. Neerl. Physiol., 57.
1938. —, KOR, D. J. et VAN DER WOERD, L. A. *Paradoxe Wirkungen des Follikelhormons bei männlichen Tieren. II. Die Beeinflussbarkeit durch gonadotropes Hormon; die Beziehungen zur Prostatahypertrophie*. Arch. int. Pharmacodynamie und Therapie, 58, 310.
1938. — et VAN DER WOERD, L. A. *Die Hemmung der paradoxe oestron Wirkung durch Testosteronester*. Acta brev., Neerl. Physiol., 8, 173.
1939. —, — *Der Einfluss der Lebensalter auf die Art und Umfang der paradoxen Oestron Wirkung*. Ibidem, 9, 21.
1939. KORENCHESKY, V. *Revue sur les actions amphisexuelles des hormones sur le Rat: Résultats der Vitamin und Hormonforschung*, II. 430.
1937. LAMAR, J. K. Anat. Rec. 70, suppl., 45.
1940. LAMPTON, A. K. et MILLER, A. J. *The influence of temperature on the internal secretory activity of transplanted ovaries in the female Rat*. Endocr., 26, 519-522.

1924. LIPSCHUTZ, A. *Sur une malformation intersexuelle chez le Cobaye*. C. R. Ac. Sc., 179, 1625-1627.
1929. — *La intersexualidad en el Cuy*. Revista medica de Chile, an. 57, 1-14.
1933. — *Masculinisation par résection partielle de l'ovaire chez le Cobaye*. C. R. Soc. Biol., 112, 1272-1273.
1937. — *Androgenic endocrine activity in the female Mammal*. Nature, 140, 892.
- 1937-38. — *Hyperplasie expérimentale de l'endomètre avec prolifération atypique et tumorale de l'épithèle utérin après des interventions ovariennes*. Gynec. et Obstetr., 36-37, 407-498, et 2-43.
1940. LUKENS, F. D. W. et PALMER, H. D. *Adrenalcortical virilism*. Endocrinol., 26, 941-945, 1940. (Pour le virilisme tumoral, consulter le résumé dans: Cameron, A. T. *Recent advances in Endocrinology*, 7^e éd., London, J. & A. Churchill LTD).
1939. MAHONEY, J. J. *The embryonic and postnatal development of the female prostate gland in the albino Rat*. Anat. Rec., 75, suppl. 122.
1938. MORATO-MANARO, J. et ALBRIEUX, A. *Vermännlichung von jugendlichen weiblichen Meerschweinchen durch das Prolan; hormonale Dosierung in Urin und Ovarien*. Rev. Biol. et Hyg., 9, 79.
1940. —, — Arch. Klin. Institut Endokr., 1, 381.
1940. —, — Arch. Klin. Institut Endokr., 1, 387.
1941. MOORE, C. *On the role of sex hormones in sex differentiation in the Opossum (Didelphys virginiana)*. Physiol. Zool., 14, 1-45, 1941 (note préliminaire Proc. exp. Biol. & Med., 40, 544).
1941. — *Embryonic differentiation of Opossum prostate following castration, and responses of the juvenile gland to hormones*. Anat. Rec., 80, 315-326.
1943. — *Sexual differentiation in the Opossum after early gonadectomy*. J. exp. Zool., 94, 415-456.
1944. — *Sex endocrines in development and prepuberal life*. J. clin. Endocr., 4, 135-141.
1948. — *Embryonic sex hormones and sexual differentiation*. Monogr. in Amer. Lectures in Endocr. Willard O. Thompson. Ill. Ch. C. Thomas. Springfield, Ill. U.S.A., 1-81.
1940. NALLY-PORTE, O. *Etude de l'action de l'urine gravidique sur des Cobayes mâles castrés. Action du prolan de l'urine gravidique sur des Cobayes mâles castrés porteurs de greffes ovariennes*. C. R. Soc. Phys. et Hist. Nat. Genève, 57, 36-38 et 38-42.
1938. NATHANSON, I. T., FRANSEEN, C. C., et SWEENCY, A. R. *Nature of the action of testosterone on the genital tract of the immature female-Rat*. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 39, 385-387.

1931. PADOA, E. *Femminizzazione senza ovociti e mascolinizzazione senza spermatogenesi nella inversione sperimentale del sesso nei polli*. Mon. Zool. ital., 41, 190-192.
1934. — *Ricerche sperimentali sulla sessualità nei polli*. Arch. ital. Anat. et Embriol., 33, 242-420.
1938. — *La differenziazione del sesso invertito mediante la somministrazione di ormoni sessuali. Ricerche con follicolina in Rana esculenta*. Arch. ital. Anat. & Embriol., 40, 122-172.
1942. — *Il differenziamento del sesso invertito mediante la somministrazione di ormoni sessuali e corticosurrenali. Ricerche con diidro-follicolina, progesterone e acetato di desossicorticosterone, in Rana esculenta*. Publ. Staz. Zool. Napoli, 19, 185-223.
1938. — et BALDASSERONI, L. *La differenziazione del sesso invertito mediante la somministrazione di ormoni sessuali. II. Velocità di accrescimento e sensibilità agli ormoni sessuali in una razza semidifferenziate di Rana esculenta*. Monitore Zool. ital., 49, 267.
1934. PAPANICOLAOU, G. N. et FALK, E. A. *Action of pregnancy urine extracts (Follutein) on the external genitalia of the female Guinea-pigs*. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 31, 750-753.
1937. PARKES, A. S. *Androgenic activity of ovarian extracts*. Nature, 139, 965.
1937. — *Source of androgenic and oestrogenic substances of the urine*. The Lancet, oct. 16, 902 (bibl. extr. urinaires).
1936. PFEIFFER, C. A. *Effect of ovarian transplants upon the development and the maintenance of the seminal vesicle and the prostate gland of the albino Rat*. Anat. Rec. 65, 213-237.
1936. — *Sexual differences of the hypophysis and their determination by the gonads*. Amer. J. Anat., 58, 195-225.
1939. — *The effects of experimentally induced endocrine imbalance in the female Mice*. Anat. Rec., 75, 465.
1942. — et HOOKER, C. W. *Experiments on the source of ovarian androgen in the Mouse*. Anat. Rec. 83, 543-571.
1936. PRICE, D. *Normal development of the prostate and seminal vesicles of the Rat with a study of experimental postnatal modifications*. Amer. J. Anat., 60, 79-127.
1939. — *Normal development and regression of the prostate gland of the female Rat*. Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 41, 580-583.
1941. — *Rat prostate and seminal vesicle grafts in relation to the age and sex of the hosts*. Physiol. Zool., 14, 145-161.
1942. — *A comparison of male and female Rat prostates transplants*. Anat. Rec., 82, 93-113.
1944. — *The reactivity of the prostate gland of the female Rat in relation to age*. Amer. J. Anat., 75, 207-231.

1944. PRICE, D. *The development of reactivity in the accessory reproductive organs of castrated and spayed Rats injected with testosterone propionate.* *Physiol. Zool.*, 17, 377-391.
1944. — et ORITZ, E. *The relation of age to reactivity in the reproductive system of the Rat.* *Endocr.*, 34, 215-239.
1942. RAYNAUD, A. *Recherches embryologiques et histologiques sur la différenciation sexuelle normale de la Souris.* *Suppl. Bull. Biol. France & Belgique*, 29, 1-115.
1942. — *Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de Souris par action des hormones androgènes et œstrogènes.* *Actualités Sc. et Industr.* n^{os} 925-926, Paris, Hermann (463 p.).
1944. RUBIN, D. *The relation of hormones to the development of Cowper's and Bartholin's glands in the Opossum (Didelphys virginiana).* *J. morph.*, 74, 213-285.
1940. SELYE, H. *Postnatal masculinization of the female Rat by means of testosterone propionate.* *Anat. Rec.*, 76, 145.
1942. — *The pharmacology of steroid hormones and their derivatives.* *Rev. canadienne de Biol.*, 1, août, 577-632.
1942. —, MASSON, G. M. et BORDUAS, A. *The sex hormone actions of some steroids related to desoxycorticosterone and progesterone.* *Ibid.*, 1, 57-63.
1943. — et MASSON, G. *Luteoid action of steroid hormones.* *J. Pharmacol.*, 77, 301.
1945. MASSON, G. et SELYE, H. *Additional steroids with luteoid activities.* *Ibidem*, 84, 46-52.
1947. SELYE, H. *Textbook of Endocrinology.* Williams & Wilkins & Co, Ba. 2^e éd.
1931. STEINACH, E. et KUN, H. *Luteingewebe und männliche Geschlechtscharaktere.* *Pflüger's Arch.*, 227, 266-278.
1936. — *Zur Geschichte des männlichen Sexualhormons und seiner Wirkungen am Säugetier und beim Menschen.* *Wiener Klin. Wschr.*, 617, 1-60.
1938. STRONG, M. T. et HILL, R. T. *Androgenic hormone of mouse ovaries not identical with testosterone propionate (Oreton).* *Anat. Rec.*, 70, suppl. 76.
1947. TAILLARD, W. et VEYRAT, R. *Surrénale et masculinisation par l'urine de Femme enceinte (U.F.E.).* *Rev. Suisse Zool.*, 54, 553-572.
1939. TURNER D. et BURCKHARDT, W. L. *Andromimetic effect of estrogen upon the clitoris of the Rat.* *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.*, 42, 267.
1940. — *The influence of testosterone propionate upon sexual differentiation in genetic female Mice: post natal androgen alone and in combination with prenatal treatments.* *J. exp. Zool.*, 83, 1-31.

1939. UOTILA, U. U. *The masculinizing effect of some gonadotropic hormones on Pullets compared with spontaneous ovario-genic virilism in Hens.* Anat. Rec., 74, 165.
1936. WELLS, L. J. *Effects of oestrin injections on accessory reproductive organs of the male ground squirrel (Citellus tridecemlineatus).* Anat. Rec., 64, 475-497.
1946. — *Effects of androgens upon reproductive organs of normal and castrated fetuses with note on adrenalectomy.* Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 63, 417.
1937. WITSCHI, E. *Quantitative relationships in the induction of sex-differentiation and the problem of sex reversal in parabiotic Salamanders.* J. exp. Zool., 75, 313-373.
1939. — *Modification of development of sex.* in «Sex and Internal Secretions», Williams & Wilkins Co. Ba.
1942. — et MENGERT, W. F. *Endocrine studies on human hermaphrodites and their bearing on the interpretation of homosexuality.* J. clin. Endocrin., 2, 279-286.
1935. WOLFF, E. *Sur l'action de l'hormone mâle (Androsterone) injectée à l'embryon de Poulet. Production expérimentale d'intersexués.* C. R. Soc. Biol., 120, 1312-1314.
1935. — *Interprétation des résultats obtenus au cours des expériences d'injections d'Androsterone synthétique aux embryons de Poulet.* C. R. Soc. Biol., 120, 1314-1316.
1938. — *Sur l'existence d'hormones intermédiaires susceptibles de masculiniser des femelles et de féminiser des mâles chez l'embryon de Poulet.* Ibid., 128, 420-422.
1938. — *L'action des hormones sexuelles sur les voies génitales femelles des embryons de Poulet.* Trav. Station Zool. Wimereux, 12, 825-840.
1946. — *Les Changements de Sexe.* Paris, Gallimard.
1947. — *Essai d'interprétation des résultats obtenus récemment chez les Vertébrés sur l'intersexualité hormonale.* Experientia, 3, 7-25.
1935. — et GINGLINGER, A. *Sur la transformation des Poulets mâles en intersexués par injections d'hormone femelle (folliculine) aux embryons.* Arch. Anat. Hist. & Embryol., 20, 219-279.
1937. — et WOLFF, E. *L'action de différentes substances du groupe de l'Androsterone sur les organes génitaux de l'embryon de Poulet.* C. R. Soc. Biol., 124, 367.
1926. ZAWADOWSKY, M. M. *Bisexual nature of the Hen and experimental hermaphroditism in Hens.* Biologia Generalis, 3, 129-170.
-